

Synthesen macrocyclischer Lactone durch intramolekulare Wittig–Olefinierung

Ein Beitrag zur Chemie von
Ketenylidentriphenylphosphoran

von

Rainer Schobert
aus Zell

Diss.
Erlangen
1985

Synthesen macrocyclischer Lactone durch intramolekulare Wittig–Olefinierung

**Ein Beitrag zur Chemie von
Ketenylidentriphenylphosphoran**

**Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg**

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Rainer Schobert

aus Zell

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaft-
lichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.1985

Vorsitzender der Promotionskommission:

Prof. Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Bestmann

Zweitberichterstatter: Prof. Dr. E. Anders

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Bestmann, danke ich herzlich für sein stets förderndes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, sowie für durch Rat und Tat geleistete Unterstützung.

Ferner möchte ich an dieser Stelle danken:

meinen Freunden B. Döhla, H. Lütke, Dr. K. Roth, M. Schmidt, K. Mederer und J. Palme für die Schaffung eines angenehmen Laborklimas

Herrn J. Günthner
für die stets umgehende Aufnahme von Massenspektren

den Herrn Böller und Entian
für prompte mechanische Hilfeleistung

Herrn Dr. Haag
für die oft zeitraubende Interpretation und Erstellung
von Massenspektren

unserem Laborantenlehrling M. Schuster

sowie vielen Studenten der organischen Praktika
für die Darstellung von Präparaten

Lebenslauf

Seite

I.	Allgemeine Angaben	1
II.	Kindheit	2
III.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	3
IV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	4
V.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	5
VI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	6
VII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	7
VIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	8
IX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	9

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

X.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	10
XI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	11
XII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	12
XIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	13
XIV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	14
XV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	15
XVI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	16
XVII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	17
XVIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	18
XIX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	19
XX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	20
XXI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	21
XXII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	22
XXIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	23
XXIV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	24
XXV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	25
XXVI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	26
XXVII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	27
XXVIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	28
XXIX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	29
XXX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	30
XXXI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	31
XXXII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	32
XXXIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	33
XXXIV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	34
XXXV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	35
XXXVI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	36
XXXVII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	37
XXXVIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	38
XXXIX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	39
XL.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	40
XLI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	41
XLII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	42
XLIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	43
XLIV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	44
XLV.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	45
XLVI.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	46
XLVII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	47
XLVIII.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	48
XLIX.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	49
L.	Lehrjahre am Gymnasium in ...	50

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Allgemeiner Teil	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Struktur und Einteilung von Macroliden	3
1.3. Synthesen macrocyclischer Lactone	6
1.3.1. Spaltung der Nullbrücke in Bicyclo- [m.n.o.] -systemen	7
1.3.2. Ringerweiterungsreaktionen	8
1.3.3. Cyclisierungen acyclischer Vorstufen	9
1.3.3.1. Cyclisierung durch C-O - Bindungs- bildung	9
1.3.3.2. Cyclisierung durch C-C - Bindungs- bildung	10
1.3.3.3. Cyclisierung durch C=C - Bindungs- bildung	11
1.3.3.4. Cyclisierung durch CO-O - Bindungs- bildung (Lactonisierung)	11
1.4. Ketenylidentriphenylphosphoran und seine Verwendung für die Macrolid- synthese	16
2. Spezieller Teil	22
2.1. Neue Reaktionen für die Macrolidsynthese	22
2.1.1. Neue Reaktionen von Ketenylidentri- phenylphosphoran	22
2.1.1.1. Grignardierung von Ketenylidentri- phenylphosphoran	22
2.1.1.2. Menrkomponentensynthese (E)- α , β -unge- sättigter Ester	25

	Seite
2.1.1.3.	Direktcyclisierung von ω -Hydroxy- aldehyden zu (E)- α, β -ungesättigten Macroliden 27
2.1.1.4.	Vierkomponentensynthese von Diels - Alder - Addukten (E)- α, β -ungesättigter Ester und Diels - Alder - Reaktionen (E)- α, β -ungesättigter Macrolide 28
2.1.2.	γ -Oxo- und δ -Hydroxy-(E)- α, β -ungesättig- 32 te Ester durch Selenoxidoxidation
2.2.	Synthesen ausgewählter macrocyclischer 36 Lactone
2.2.1.	Synthese von (E)-2.,(E)-4.-15-Penta- 36 decadienolid und (E)-2.,(Z)-4.-15-Penta- decadienolid
2.2.2.	Synthese von ($\pm$)-Recifeiolid 38
2.2.3.	Synthese von ($\pm$)-A 26771 B, eines Anti- 43 biotikums mit γ -Oxo-(E)- α, β -unge- sättigter Macrolidstruktur
2.2.4.	Synthese von Norpyrenophorin, eines sym- 50 metrischen γ -Oxo-Macrodilid-Antibioti- kums
2.2.5.	Syntheseweg für Grahamimycin A ₁ , ein 56 unsymmetrisches Macrodilidantibiotikum
3.	Experimenteller Teil 62
4.	Zusammenfassung 123
5.	Literaturverzeichnis 134

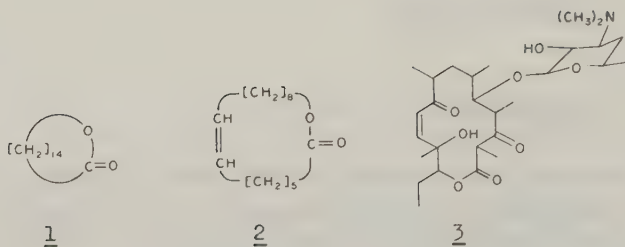
1. Allgemeiner Teil

1.1. Einleitung

Das weite Spektrum der Verbindungen mit Macrolidstruktur ist vielleicht eines der reichhaltigsten innerhalb der Chemie organischer Naturstoffe. Während der letzten fünfundzwanzig Jahre wuchsen Anzahl und Typen der bekannten Macrolide stetig. Dieser Trend hält, ermöglicht durch Fortschritte in der organischen Synthesekunst sowie der Technologien für Fermentation, Isolierung und Strukturaufklärung unvermindert an. Längst schon mußte die 1957 von R. B. Woodward^[1] aufgestellte strenge Definition eines Macrolids als eines normalerweise vierzehn- oder sechzehngliedrigen Lactons, welches wenige Doppelbindungen und keinen Stickstoff im Ring, sowie einen oder mehrere Zucker- oder Aminozuckerreste am Ring enthält aufgegeben werden zugunsten der viel allgemeineren Beschreibung eines Macrolids als einer Verbindung mit großem, d.h. mindestens zwölfgliedrigen Lactonring.

Mit L. Ruzickas^[2-4] Strukturaufklärung der Moschuskomponenten Civeton und Muscon als Ketone mit großem Ring, sowie der Isolierung von Exaltolid 1 und Ambrettolid 2 aus pflanzlichen Moschusölen von Angelikawurzeln bzw. Moschuskörnern durch M. Kerschbaum^[5] begann Ende der Zwanziger Jahre die eigentliche Chemie macrocyclischer Verbindungen und eben gleich mit einer experimentellen Widerlegung der Baeyerschen Spannungstheorie, die solch große Ringe für nicht existenzfähig hielt. Der kommerziellen Bedeutung dieser Moschusketone und -lactone als Duft- und Aromastoffe wurden bald entwickelte einfache Methoden zur Cyclisierung geeigneter bifunktionaler acyclischer Ausgangsverbindungen auch im industriellen Maßstabe gerecht.

Die Isolierung des ersten Macrolidantibiotikums Picromycin 3 durch Brockmann und Henkel^[6] aus einer Actinomycetenkultur im Jahre 1950 machte die fast vergessenen Lactone mit großem Ring wieder interessant; nicht nur für den intellektuell herausgeforderten, synthetisch arbeitenden Chemiker, sondern auch für den Mediziner, der die klinischen Aspekte der neuen Antibiotika vor Augen hatte.

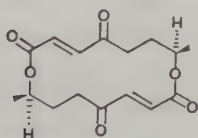


Durch raffinierte Anwendungen klassisch - chemischer Abbaureaktionen konnte bis Ende der Fünfziger Jahre zumindest die Grobstruktur vieler antibiotisch wirksamer Macrolide wie etwa Methymycin [7], Erythromycin A [8] und B [9] oder Carbomycin A (Mgnamycin) [10] ermittelt werden. Inzwischen ist die Zahl der bekannten Naturstoffe mit großen Lactonringen auf weit über Hundert angestiegen. Demgegenüber machte die Synthese von Macroliden wesentlich langsamere Fortschritte, für welchen Umstand am ehesten zwei Ursachen ausschlaggebend waren. Zum einen die erheblichen Schwierigkeiten, acyclische Vorläuferverbindungen mit meist recht komplexer Stereochemie von Grundgerüst und Substituenten schnell und in guter Ausbeute darzustellen, zum anderen die Notwendigkeit, effektive, selektive und milde Cyclisierungsmethoden zu entwickeln, welche abgesehen vom Ringschluß selbst keine Veränderungen, insbesondere der Stereochemie bewirkten. Eine Forderung, die die alten rigorosen Moschuslactonsynthesen, auf die weiter unten ebenfalls kurz eingegangen werden soll, nicht erfüllen konnten.

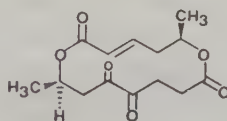
Erst nach Entwicklung neuer milder Cyclisierungsverfahren und Methoden zum stereoselektiven Aufbau auch komplizierter Molekeln gelangen in steigendem Maße Totalsynthesen von Macrolidantibiotika, wie etwa Methymycin [11], Pyrenophorin [12], Vermiculic [13] und Nonactin [14, 15]. Den jeweiligen Stand und Fortschritt dokumentieren viele ausführliche Übersichten und Zusammenstellungen, von denen hier nur diejenigen von W. Keller - Schierlein [16, 17], M. Berry [19], S. Masamune [20], T. G. Back [21] sowie K. C. Nicolaou [22] genannt seien.

1.2. Struktur und Einteilung von Macroliden

Bedingt durch die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe mit großem Lactonring, die allesamt gemäß der allgemeinen Definition als Macrolide bezeichnet werden, erscheint eine Einteilung dieser Substanzen in Gruppen sinnvoll und notwendig. Eine solche Klassifizierung kann nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen werden. Teilt man ein nach der chemischen Struktur, so gelangt man zunächst zu den Gruppen der einfachen Macrolide, die nur eine Esterfunktion im Macrocyclus enthalten, den Macrolididen mit zwei solchen Gruppen, den Macrotetroliden mit vier Esterfunktionen usw.. Als Beispiele für einfache Macrolide seien die Moschuslactone Exaltolid 1 und Ambrettolid 2 nochmals genannt. Die Macrolidide und allgemein die Macroligolide lassen sich hinsichtlich ihrer Symmetrie weiter klassifizieren. (-)-Pyrenophorin 4 ^[12] ist ein Vertreter der C_2 -symmetrischen, (-)-Grahamimycin A₁ 5 ^[23]^[24] einer der asymmetrischen natürlichen Macrolidide. Beide sind optisch aktiv.

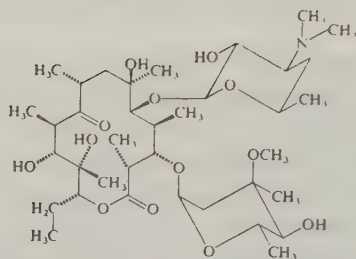


4



5

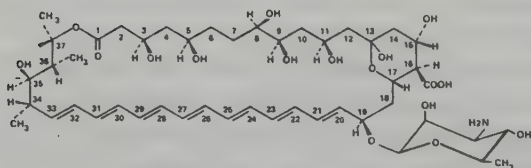
Als weitere Untergruppen erhält man bei Spezifizierung nach der chemischen Struktur die Polyoxomacrolide, die Polyenmacrolide ^[16], die Ionophoren und die Ansamycin-Macrolide ^[25-27]. Unter dem Begriff Polyoxomacrolide faßt man über fünfzig, meist von Actinomyceten produzierte Antibiotika zusammen, deren Strukturen die von Woodward ^[1] erstellten Kriterien erfüllen. Typische Polyoxomacrolide sind Picromycin 3 und Erythromycin A 6 ^[8].



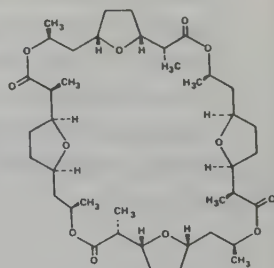
6

Charakteristisch für die ausschließlich als Stoffwechselprodukte von Actinomyceten anfallenden Polyenmacrolide ist die geringe Alkylsubstitution des bis zu sieben (E)-Doppelbindungen enthaltenden Lactonrings, der in einigen Fällen aus acht- unddreißig Gliedern besteht. Diese nur schwer rein und in größeren Mengen darstellbaren Verbindungen sind meist Fungizide ohne antibakterielle Wirkung, wie etwa das für diese Gruppe typische amphotericin B 7 [28].

Ionophore Macrolide, wie z. B. Nonactin 8 [14, 15] enthalten als Oligonolide zwei oder mehr Lactongruppierungen in einem sehr großen Ring. Durch Bindung von Alkalimetallkationen im so vorhandenen "hydrophilen Loch" beeinflussen diese Antibiotika den Ionentransport in biologischen Systemen.

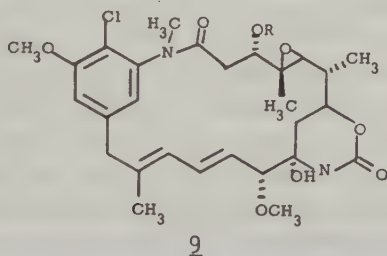


7

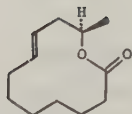


8

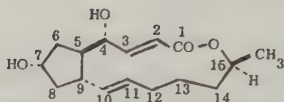
Die mehr als zehn Antibiotika, welche man als Ansamycine zusammenfaßt sind meist pflanzlichen Ursprungs und zeichnen sich durch ihre ungewöhnliche Struktur aus. Eine als Lactam geschlossene lange aliphatische Kette überbrückt über zwei nicht benachbarte Stellungen ein aromatisches System. Damit sind Ansamycine nicht im eigentlichen Sinne Macrolide, werden aber aufgrund ihrer strukturellen und stereochemischen Ähnlichkeit dazugezählt. Die Maytansine 9 etwa, die 1972 von S. M. Kupchan [29] aus alkoholischen Extrakten von Maytenus ovatus Loers isoliert wurden, besitzen vorzügliche antileukämische, antibiotische und Antitumorwirkung [30].



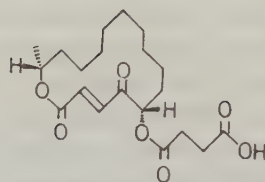
Ordnet man dagegen die Gesamtheit der Macrolide nach dem Kriterium der biologischen Herkunft, ergibt sich ein etwas anderes Bild als im Falle der chemisch - strukturellen Klassifizierung. Denn nun finden sich etwa chemisch so unterschiedliche Macrolide wie das aus Kulturen von Cephalosporium recifei isolierte (R)-Recifeolid 10 [31], das aus Penicillium decumbens (als Decumbin) isolierte Brefeldin A 11 [32], das aus Penicillium turbatum Westling gewonnene Antibiotikum A 26771 B 12 [33] sowie die Dilide Pyrenophorin 4 und Grahamimycin A₁ 5 zusammen in der Gruppe der sogenannten Pilzmacrolide. Sie zeichnen sich im allgemeinen durch einen relativ einfachen Bau bei großer struktureller Vielfalt und häufig überraschend hoher biologischer Aktivität aus.



10



11



12

Als weitere Vertreter dieser Gruppe seien hier genannt Zea-
ralenon ^[34], toxisches Stoffwechselprodukt des Pilzes *Gibberella*
zeae, das vom phytopathogenen Pilz *Lasiodiplodia theobromae*
erzeugte zwölfgliedrige Lasiodiplodin ^[35] sowie die eine eigene
Untergruppe bildenden Cytochalasine ^[36-38], die als Cytotoxine
größeres Interesse fanden ^{[39],[40]}.

Die Polyenmacrolide bilden auch unter dem Gesichtspunkt der bio-
logischen Herkunft eine eigene Klasse, wie dies bereits die che-
misch - strukturelle Oranung ergab. Auch die Polyoxomacrolide
gehören, da fast allesamt Stoffwechselprodukte von Actinomy-
ceten, zur gleichen Klasse, den sogenannten antibakteriellen
Macrolidglykosiden aus Actinomyceten ^[16], wenn man sie vom
Standpunkt der biologischen Herkunft betrachtet.

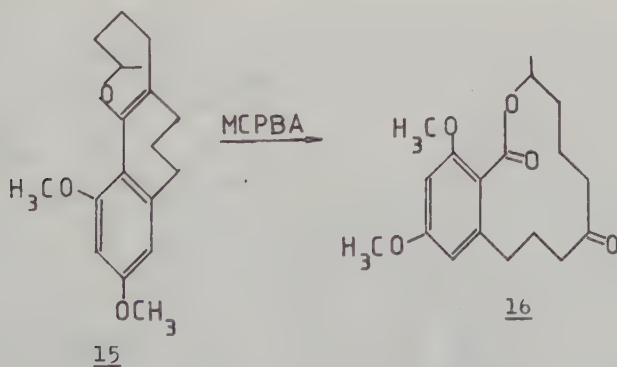
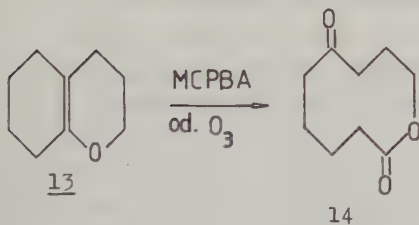
Übrig bleiben nach beiden erwähnten Einteilungsverfahren viele
Macrolide, die sich vorerst nicht systematisieren lassen, etwa
Macrolidalkaloide wie Carpain ^[41], Clivorin ^[42] oder Vertalin ^[43].

1.3. Synthesen macrocyclischer Lactone

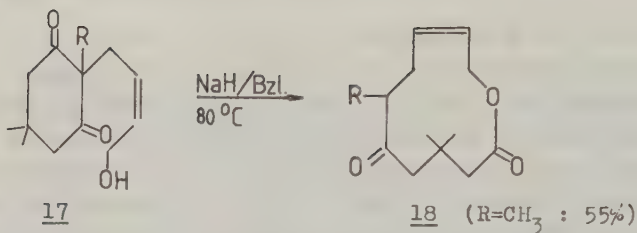
Im folgenden soll ein kurzer, bei weitem nicht vollständiger
Überblick über die verschiedenen Methoden der Ringbildung von
macrocyclischen Lactonen gegeben werden, wobei der Schwer-
punkt eher auf die jeweiligen Cyclisierungsstrategien denn auf
die Synthesen bestimmter Macrolide gelegt wird. Letztere fin-
den auszugsweise an geeigneter Stelle im Speziellen Teil Er-
wähnung oder sind den bereits in der Einleitung genannten Über-
sichtsartikeln zu entnehmen.

1.3.1. Spaltung der Nullbrücke in Bicyclo[m.n.O.]-systemen

Grobsche Spaltung der Einfachbindung zwischen den Atomen C(1) und C(m+2) eines Bicyclo[m.n.O.] systems oder oxidative Spaltung einer Doppelbindung führt zu einem (m+n+2)-gliedrigen Monocyclus. Macrocyclische Lactone ergeben sich also dann, wenn die bicyclische Vorstufe eine Lactongruppe, und sei es in maskierter Form enthält. So gelangt Borowitz et al. ^[44] durch oxidative Spaltung des Vinylethers 13 zum entsprechenden Ketolacton 14. Ein Isomer 16 des Dimethylethers von Curvularin erhielten Bagli und Immer ^[45] durch oxidative Spaltung des Vinylethers 15 :

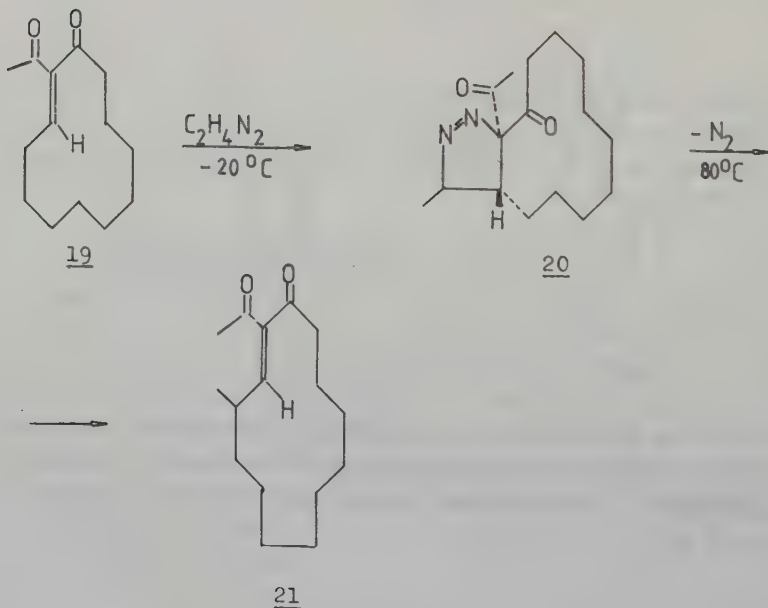


Ein elegantes Beispiel für die Spaltung einer Nullbrücke durch intramolekulare Retro - Dieckmann - Reaktion stellt die von J. R. Mahajan ^[46] aufgefundene Umwandlung von 17 in das Ketolacton 18 dar :



1.3.2. Ringerweiterungsreaktionen

Ein Beispiel für eine Ringerweiterung um eine Kohlenstoffeinheit durch Umsetzung von Diazoethan mit dem (E)-Endion 19 zum Pyrazolin 20, das unter Stickstoffverlust zum (E)-Endion 21 umlagert, wurde von F. M. Dean und B. K. Park ^[47] gefunden :



Andere Ringerweiterungsreaktionen sind zwar bekannt [48], doch kaum von Wert für die Macrolidsynthese.

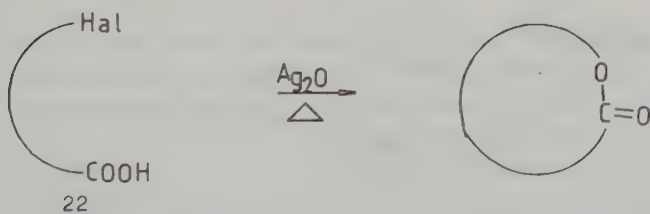
1.3.3. Cyclisierungen acyclischer Vorstufen

Die Cyclisierungsmethoden im eigentlichen Sinne, d. h. mit acyclischen Vorstufen, lassen sich unter dem Gesichtspunkt einteilen, durch welche Art von Bindungsknüpfung der Macrocyclus geschlossen wird.

1.3.3.1. Cyclisierung durch C-O - Bindungsbildung

Bereits L. Ruzicka und M. Stoll [49] gelang durch Baeyer - Villiger - Oxidation von Cycloalkanonen die Darstellung einfacher Lactone. Die geringe Anzahl leicht zugänglicher Cycloalkanone sowie die Uneinheitlichkeit der Produkte bei Einsatz unsymmetrischer Ketone beschränkt die Anwendungsbreite der Reaktion stark.

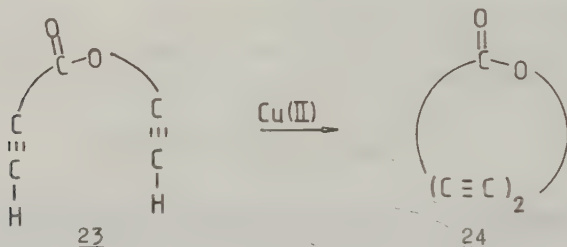
Kerschbaum [5] synthetisierte die einfachen Moschuslactone Exaltolid 1 und Ambrettolid 2 sowie andere einfache Systeme durch Erhitzen von ω -Halogencarbonsäuren 22 mit Silberoxid:



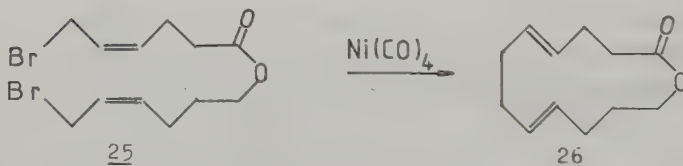
Hunsdiecker [50] [51] konnte die Moschuslactone 1 und 2 durch langsames Zutropfen der entsprechenden ω -Bromcarbonsäuren zu einem großen Volumen einer verdünnten Sodalösung darstellen. In Ausbeuten bis ca. 70% sind so einfache zehn- bis achtzehngliedrige Lactone zugänglich.

1.3.3.2. Cyclisierung durch C-C - Bindungsbildung

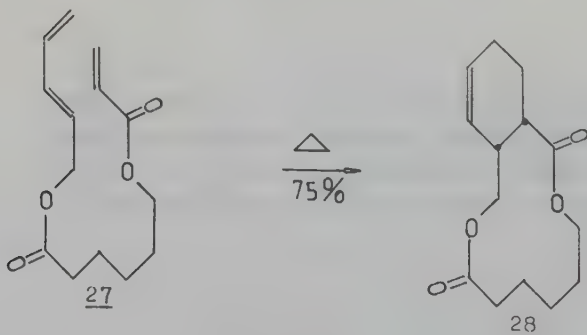
Eglinton [52] erhielt in guter Ausbeute Diinolide 24 durch oxidative Kupplung von ω, ω' -Diacetylenestern 23 unter Kupfer (II)-katalyse:



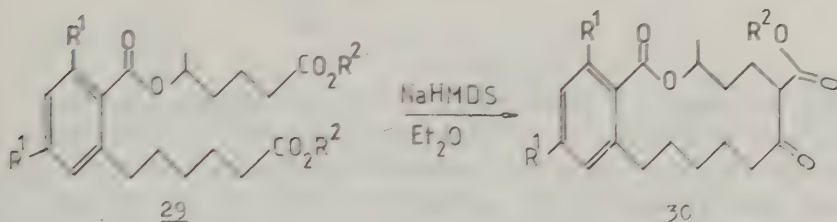
Corey und Kirst [53] cyclisierten allylische Dibromide wie z. B. 25 mit Nickeltetracarbonyl in 70 proz. Ausbeute zu den entsprechenden Dienoliden, z. B. 26 :



Corey und Petrzilka [54] gelangten durch langsames Zutropfen geeigneter acyclischer Precursorverbindungen wie 27 zu siedendem Benzonitril über eine intramolekulare Diels - Alder - Reaktion zu bicyclischen Macrolactonen wie 28 :

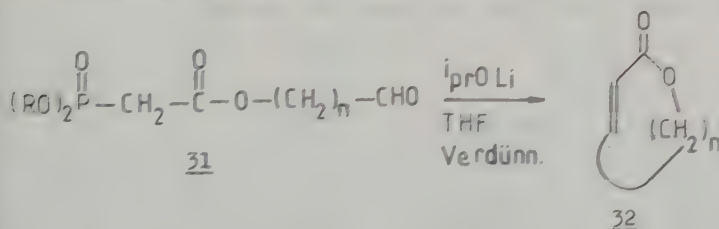


Hurd und Snaz [55] konnten verschiedene Triester 29 mit zwei terminalen Carboalkoxygruppen mit Hilfe von Natriumasilazid (NaHMDS) im Sinne einer intramolekularen Dieckmann - Kondensation zu 30 cyclisieren. Die nicht terminale Esterfunktion wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen:



1.3.3.1. Cyclisierung durch C=C - Bindungsbildung

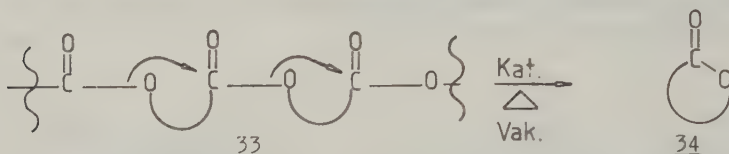
Stork und Nakamura [56] stellten α, β -ungesättigte macrocyclische Lactone mit Ringgrößen ab vierzehn durch intramolekulare Cyclisierung von Phosgenacetaten 31 entsprechender Hydroxycarbonylverbindungen im Sinne einer Wittig - Horner - Reaktion mit Ausbeuten zwischen 60% und 70% dar:



1.3.3.4. Cyclisierung durch CO-C - Bindungsbildung (Lactonisierung)

Carothers und Hill [57] synthetisierten 1933 macrocyclische Lactone durch intramolekulare Umesterung an Estern von ω -Hydroxycarbonsäuren. Lineare Polyester wie 33 liefern bei ihrer Pyrolyse in Gegenwart geeigneter Katalysatoren durch Depolymeri-

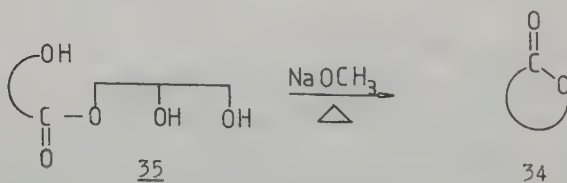
sation ausschließlich monomere Lactone 34. Die Ausbeuten schwankten zwischen Spuren an 13-Tridecanolid und 90% für 14-Tetradecanolid:



Stoll und Rouve [58] führten bereits 1934 die direkte intramolekulare Veresterung von ω -Hydroxycarbonsäuren in hochverdünnten Lösungen mit sauren Katalysatoren wie para-Toluolsulfonsäure durch. Die Ausbeuten schwankten zwischen 1% für Nonanolid und 87% für Exaltolid 1.

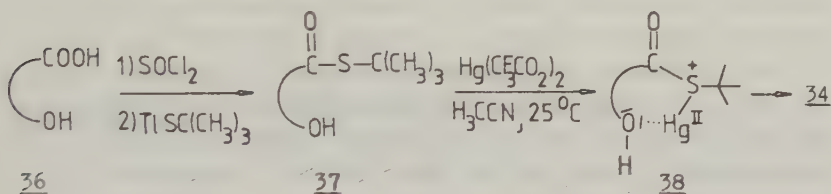
Stoll und Bolle [59] leiteten 1948 gasförmige terminale Diester bei Temperaturen von 250 °C bis 320 °C über Titanoxid- oder Zirkonoxidkontakte und erhielten so z. B. Exaltolid 1 in ca. 50 proz. Ausbeute. Die Autoren postulierten die intermediäre Bildung und anschließende Depolymerisation von Polyestern an der Katalysatoroberfläche.

Collaud [60] unterzog die Glyceride 35 von ω -Hydroxycarbonsäuren einer intramolekularen Umesterung durch Zusatz von Natriummethanolat zur Aktivierung der Hydroxylfunktion :

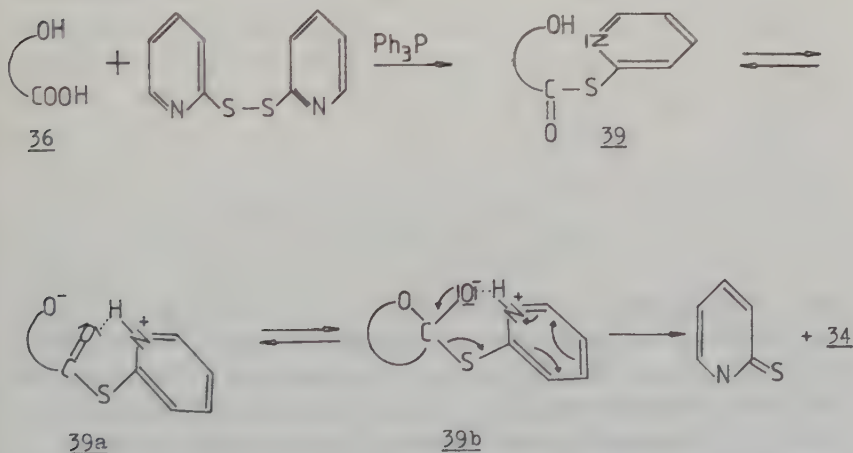


Die bisher in diesem Abschnitt erwähnten älteren Lactonisierungsmethoden konnten den Anforderungen der modernen Macrolidsynthese im Hinblick auf Effizienz, Selektivität und Milde der Reaktionsbedingungen bald schon nicht mehr genügen, sodaß in den Siebziger Jahren mehrere neue Verfahren entwickelt wurden, die mit einer sogenannten "Aktivierung" von Hydroxyl- oder Carboxylfunktion oder beiden arbeiten.

So cyclisiert Masamune ^[61] ω -Hydroxycarbonsäuren 36 nach Überführung in die S-tert.-Butylthioester 37 unter Quecksilbertrifluoracetatkatalyse in Acetonitril in großer Verdünnung. Der postulierte Quecksilberkomplex 38 zerfällt dann mit Gesamtausbeuten über 80% zum gewünschten Lacton 34:



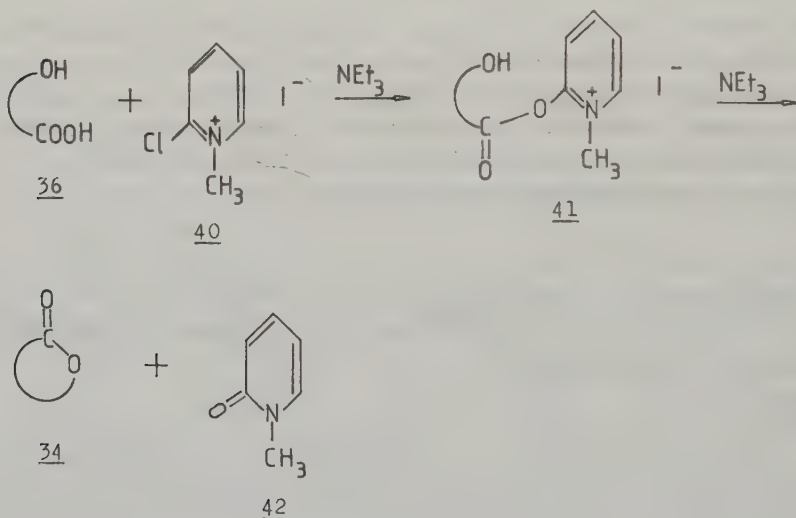
Demgegenüber kommt das von Corey und Nicolaou ^[62] entwickelte Verfahren der "doppelten Aktivierung" ohne externes Reagens zur Aktivierung der funktionellen Gruppen aus, vielmehr wird die Cyclisierung von ω -Hydroxycarbonsäuren 36 zu Lactonen 34 durch längeres Erwärmen einer stark verdünnten Lösung des entsprechenden 2-Pyridinthioesters 39 erreicht:



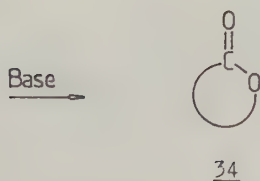
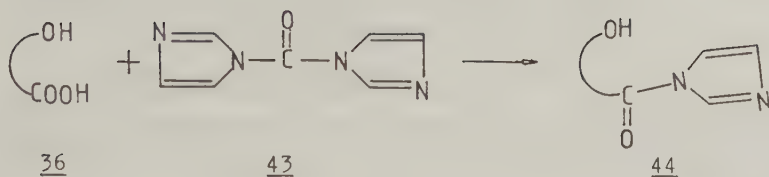
Hinweise für das Auftreten von 39b als Zwischenprodukt dieser Lactonisierung liegen vor ^[63]. Erwartungsgemäß muß ein Thioester, der unmittelbar neben den Reaktionszentren (Hydroxy- und Acylgruppe) viele und/oder große Substituenten trägt, auf

dem Weg nach 39b eine hohe Energieschwelle überwinden, sodaß die Geschwindigkeit der Lactonbildung mit wachsender sterischer Hinderung stark abnimmt ^[20]. So versagt diese Methode bei der Synthese sterisch anspruchsvoller Macrolide rasch und ist derjenigen von Masamune unterlegen.

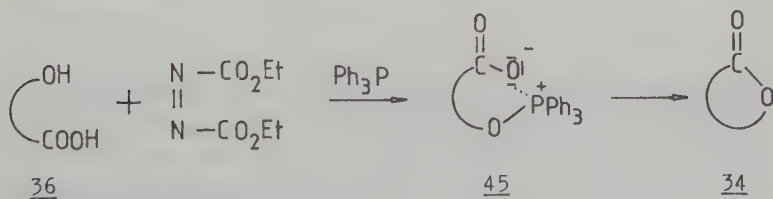
Mukaiyama ^[64] lactonisiert ω -Hydroxycarbonsäuren 36 nach Carboxylaktivierung mit 1-Methyl,2-chloropyridiniumiodid 40 in Gegenwart von Triethylamin. Die Reaktion verläuft über das Pyridiniumintermediat 41, in dem der nucleophile Angriff der Hydroxylgruppe am aktivierten Carboxylkohlenstoff zur Bildung des Lactons 34 und des 2-Pyridons 42 führt. Lactone bis zur Ringgröße sechzehn wurden so mit guter Ausbeute dargestellt :



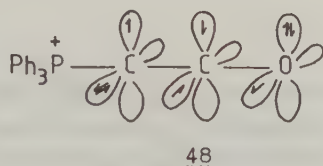
Auch die Staabsche Imidazolidmethode ^[65], die mit Erfolg bei der Synthese von Pyrenophorin 4 angewendet wurde ^[12] erfordert eine katalytische Menge einer starken Base zur Cyclisierung des aus N,N'-Carbonyldiimidazol 43 und 36 hergestellten Imidazolid 44. Die normalerweise basenempfindlichen Polyoxomacrolid-Secosäuren werden dadurch zerstört und/oder epimerisiert, wenn sie ungeschützt sind :



Als letztes Beispiel einer "Doppelaktivierungs" - Lactonisierung sei die von Kurihara, Nakajima und Mitsunobu ^[60] zur allgemeinen Synthese macrocyclischer Lactone 34 aus ω -Hydroxyalkansäuren 36 benutzte Kombination von Triphenylphosphan und Diethylazodicarboxylat erwähnt. Eine Vielzahl macrocyclischer Lactone 34 und deren korrespondierender Dilide konnte so bei Raumtemperatur in THF oder Benzol über die postulierte Zwischenverbindung 45 in allerdings - je nach Ringgröße - niedriger bis mäßiger Ausbeute dargestellt werden :

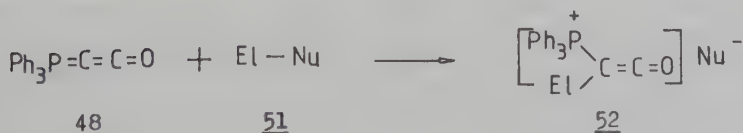


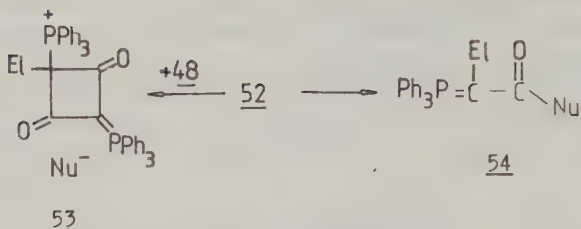
Die Reaktionsweisen von 48 ergeben sich aus seiner elektronischen Struktur ^[70]: es besitzt zwei orthogonale π -Systeme, die beide mit je vier Elektronen besetzt sind ($\pi^4 \perp \pi^4$ -System):



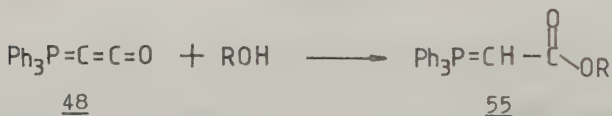
Somit besitzt 48 ein nucleophiles Zentrum im Kohlenstoffatom C_{α} . Kohlenstoffatom C_{β} ist dagegen nicht elektrophil, wie dies bei Ketenen der Fall ist, die ein $\pi^4 \perp \pi^2$ -Elektronensystem besitzen und daher im Gegensatz zu 48 leicht dimerisieren oder Cycloadditionen eingehen.

Läßt man 48 dagegen mit einer Verbindung $\text{El}-\text{Nu}$ 51 reagieren, so geht - durch Anlagerung des Elektrophils an das freie Elektronenpaar in C_{α} von 48 - das nucleophile $\pi^4 \perp \pi^4$ -System in das dipolare $\pi^4 \perp \pi^2$ -System der Ketene über. Das dabei gebildete Phosphoniumsalz 52 dimerisiert nun nicht wie ein Keten, sondern reagiert mit nicht umgesetztem 48 zum 1,3-Cyclobutan-dionderivat 53 ($[2+2]$ -Cycloaddition), oder es addiert Nu^- unter Bildung des Ylids 54, wobei ausschlaggebend ist, ob 48 oder Nu^- das stärkere Nucleophil ist:

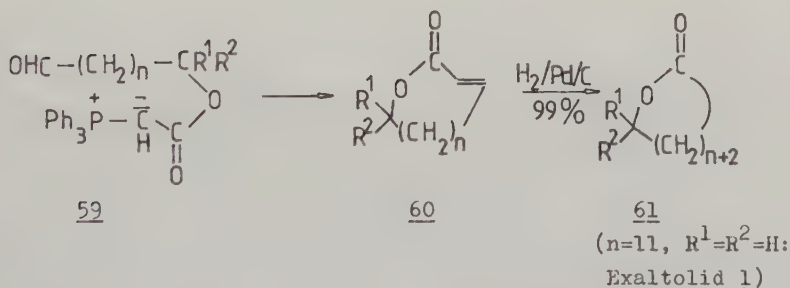
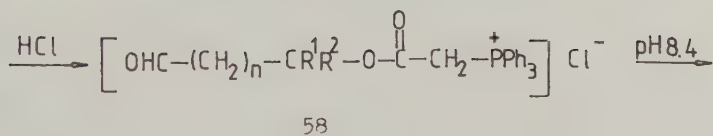
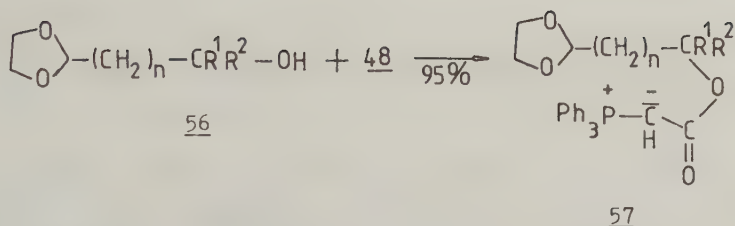




Alkoholate etwa erwiesen sich als stärkere Nucleophile als 48 [67] [73-75], sodaß Esterylide 55 verschiedenster Art durch Umsetzung von 48 mit Alkoholen zugänglich wurden :

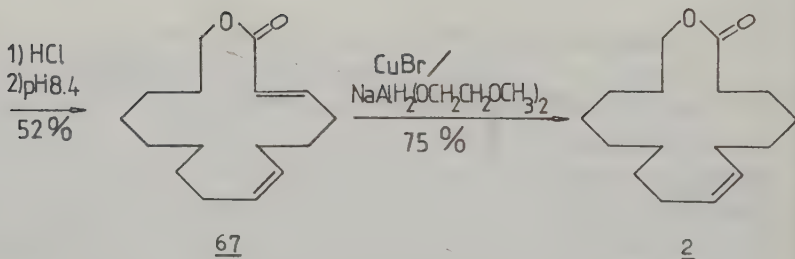
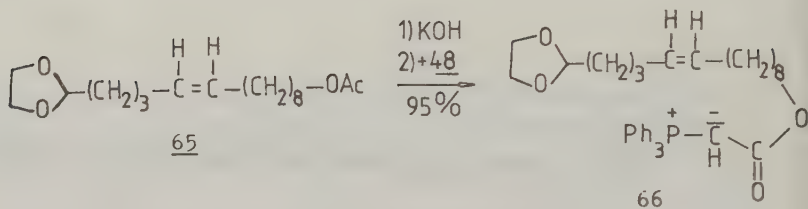
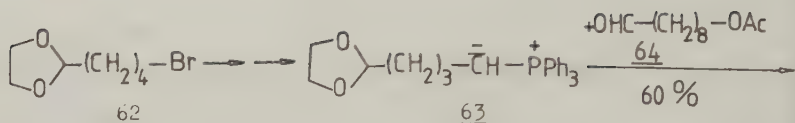


Somit bot sich eine bequeme Synthesemöglichkeit für (E)- α,β -ungesättigte macrocyclische Lactone unter Verwendung von Ketenylidentriphenylphosphoran 48 nach folgender Strategie [74, 75]: 48 reagiert mit Acetalen 56 langkettiger Hydroxyaldehyde zu Yliden 57. Löst man diese in der äquivalenten Menge 0.1 N wässriger Salzsäure, so bilden sich Phosphoniumsalze 58 unter Abspaltung der Acetalgruppe. Beim langsamen Eintropfen einer wässrigen Lösung von 58 in einen wässrigen Lithiumhydroxid-Puffer vom pH=8.4 entstehen Ylide 59, die sich durch intramolekulare Wittig - Reaktion in α,β -ungesättigte macrocyclische Lactone 60 umwandeln. Die Cyclisierung verläuft im Einklang mit gesicherten Vorstellungen über den Mechanismus der Wittig - Reaktion E - stereoselektiv [76] (gaschromatographisch bestimmter Anteil am (Z)-Isomer ca. 5-8%). Die Lactone 60 können zu den gesättigten Lactonen 61 hydriert werden. Naturstoffe wie Exaltolid 1 sind so zugänglich :



Eine Vielzahl einfacher α, β -ungesättigter Macrolide konnte so dargestellt werden. Den Moschusgeruchsstoff Ambrettolid 2 erhält man z. B. auf folgendem Wege.

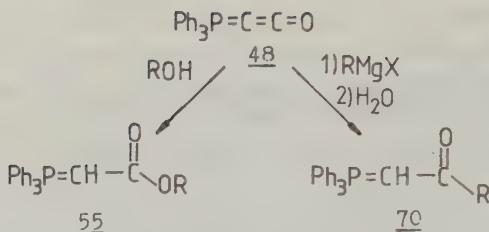
5-Brom-1-Pentanol wird zum Aldehyd oxidiert, dessen Acetal 62 bildet mit Triphenylphosphoran das Phosphoniumsalz. Das korrespondierende Ylid 63 reagiert mit 9-Acetoxy-nonanal 64 (durch Ozonspaltung von Oleylacetat leicht erhältlich) Z-selektiv [76] zu 65, das verseift, sodann mit 48 zu 66 umgesetzt und wie oben beschrieben cyclisiert wird. Das entstandene doppelt ungesättigte Lacton 67 läßt sich mit Red-Al / CuBr [77] selektiv zu 2 reduzieren :



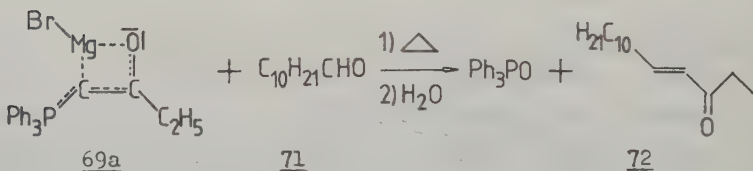
Diese, bereits in der vorangehenden Diplomarbeit [74] beschriebene allgemeine Synthese macrocyclischer Lactone unter Verwendung von Ketenylidetriphenylphosphoran 48 ergänzt die in Abschnitt 1.3. zusammengestellten Synthesemethoden insofern, als sie einige deutliche Vorteile besitzt. Sie verläuft unter milden, schonenden Reaktionsbedingungen. Die eigentliche Cyclisierung erfolgt in billigen, leicht herstellbaren wässrigen Puffern und nicht wie bei den neueren Lactonisierungen in teils komplexen, wasserfreien Solvensgemischen. Auch ist keine Hochverdünnung nötig, da die in-situ-Bildung der Phosphorane 59 sowie die anschließende intramolekulare Wittig - Olefinierung schnell verlaufen. Das Verdünnungsprinzip wird somit einzig über eine langsame Zutropfgeschwindigkeit der Lösungen von 58

zum Puffer gewahrt, was gegenüber den neueren Lactonisierungen mit " Aktivierungsprinzip " ein erheblicher Vorteil ist. Überdies liefert die vorgestellte Synthese Macrolide mit 2-
-ständiger (E)-Doppelbindung, wie sie in vielen Naturstoffen auftritt.

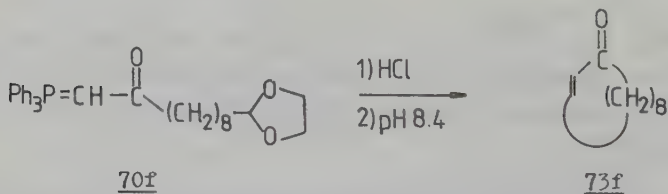
Im Speziellen Teil der vorliegenden Arbeit soll die weitere Anwendung dieser und anderer Synthesen für die Darstellung auch komplizierterer Macrolide geschildert werden.



- ii) Das von uns [78] postulierte Zwischenprodukt 69 läßt sich direkt mit Aldehyden zu (E)- α, β -ungesättigten Ketonen umsetzen, ohne daß die entsprechenden Acylylide isoliert werden müssen, wie das Beispiel der Synthese von (E)-4.-Pentadecenon-3 72 aus Undecanal 71 und 69a zeigt:

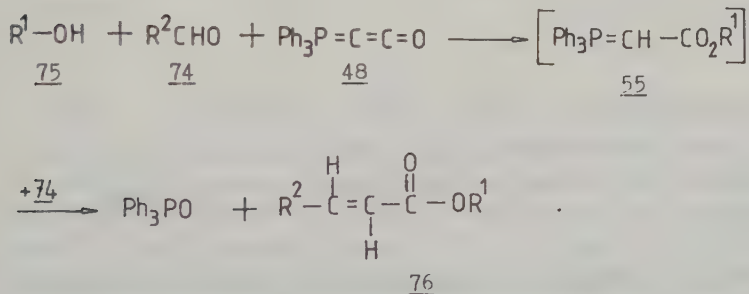


- iii) Entsprechend ω -funktionalisierte Acylylide, wie etwa 70f oder 70g sollten aufgrund ihrer nunmehr guten Zugänglichkeit einen schnellen Weg zu macrocyclischen Ketonen 73 eröffnen:



2.1.1.2. Mehrkomponentensynthese (E)- α,β -ungesättigter Ester

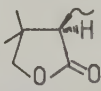
Ketenylidentriphenylphosphoran 48 reagiert mit Aldehyden unter primärer Bildung von Kumulenen ^[73], die Addition von Alkoholen an 48 führt dagegen zu den Esteryliden 55. Nun ließ sich zeigen, daß man durch eine chemoselektive Dreikomponentenreaktion zwischen einem Aldehyd 74, einem Alkohol 75 und Ketenylidentriphenylphosphoran 48 "in einem Topf" in guten bis sehr guten Ausbeuten zu (E)- α,β -ungesättigten Estern 76 gelangen kann ^[81]. Dabei wird offensichtlich die Stufe des Esterylids 55 durchlaufen, das dann mit dem Aldehyd 74 im Sinne einer E-stereospezifischen Wittig - Olefinierung abreagiert ^[76]:



Die Ausbeuten dieser Eintopfsynthese sind allemal besser als die der analogen zweistufigen Reaktion unter Isolierung der Ylide 55.

Die Tabelle 2. zeigt, daß man auf diesem Wege bei Verwendung optisch aktiver Alkohole 75 die etwa für enantioselektive Diensynthesen ^[82] wichtigen chiralen Ester 76 äußerst leicht erhält. Die gesamte Reaktionsfolge verläuft dabei erwartungsgemäß ohne Racemisierung, was durch Verseifung der Ester 76 zu den optisch reinen Ausgangsalkoholen mit unverändertem Drehwert bewiesen werden konnte.

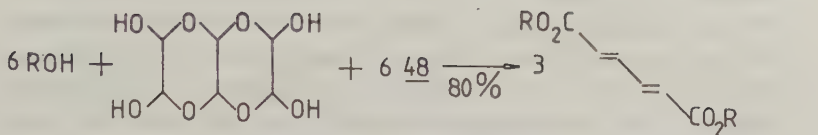
Tabelle 2. : (E)- α,β -ungesättigte Ester 76 aus Alkoholen 75, Aldehyden 74 und Ketenylidetriphenylphosphoran 48

Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Sdp. [°C/Torr]	$[\alpha]_D^{25}$ in °
76a	C ₆ H ₁₃	C ₄ H ₉	94	70/0.01	-
76b	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	92	60/0.01	-
76c	(CH ₃) ₂ CH	C ₄ H ₉	90	30/0.01	-
76d	(S)-CHMeEtCH ₂	C ₄ H ₉	90	61/0.01	+5.2 (c=1, EtOH)
76e	(-)-Menthyl	C ₃ H ₇	81	92/0.01	-66.8 (c=1, EtOH)
76f		C ₃ H ₇	55	110/0.01	+10.6 (c=0.2, EtOH)
76g	(C ₃ H ₇) ₂ CH	C ₃ H ₇	91	41/0.01	-
76h	(-)-Menthyl	C ₂ H ₅	86 [a]	- [a]	- [a]

[a] wurde nur roh isoliert und gleich weiter zu 101c oxidiert.

Erwähnung verdient, neben der generell guten Ausbeute, auch bei sterisch anspruchsvollen Alkoholen wie etwa Pantolacton 75f, die große Anwendungsbreite der Reaktion. R¹ und R² dürfen alle funktionellen Gruppen enthalten, die nicht mit 48 reagieren, also etwa keine alkoholischen, Säure- oder Halogenfunktionen.

Dialdehyde sind dagegen einsetzbar, wie das Beispiel der sich aus trimerem Glyoxalhydrat 77, sechs Äquivalenten Alkohols 75 und sechs Äquivalenten kumulierten Ylids 48 bildenden (E),(E)-Muconsäurediester 78 zeigt :



75b:

R=C₄H₉

77

78a: R=C₄H₉, Smp. 34–35°C
aus Hexan, Sdp. 72–
75°C/0.01 Torr (Kugelrohr).

75e:

R=1-Menthyl

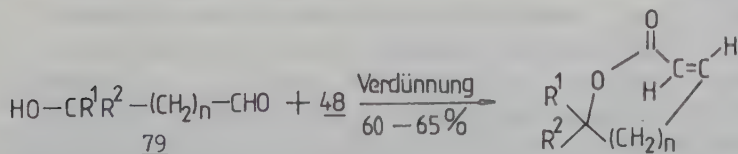
78b: R=1-Menthyl, Smp.
166°C aus Hexan,
[α]_D²⁵ = -83° (c=0.5,
CHCl₃).

Auch hier sind chirale Verbindungen, wie etwa 78b, die für enantioselektive (2+4)-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf von Interesse sein dürften, einfach darstellbar.

2.1.1.3. Direktcyclisierung von ω-Hydroxyaldehyden zu (E)-α,β-ungesättigten Macroliden

Die im letzten Abschnitt beschriebene Dreikomponentensynthese (E)-α,β-ungesättigter Ester 76 ist nach Modifizierung auch zur direkten Darstellung von (E)-α,β-ungesättigten Lactonen geeignet [8].

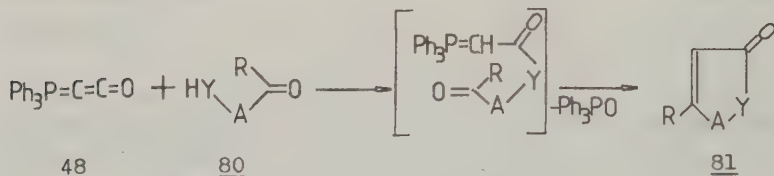
Tropft man ca. 0.1 molare Lösungen von langkettigen ω-Hydroxyaldehyden 79 in Xylol langsam zu einer siedenden Lösung von 48 im gleichen Solvens, so gelangt man zum Macrolid 60. Die Ausbeuten sind vergleichbar oder besser als die der früher entwickelten Lactonsynthese [74],[75], bei der die Aldehydgruppe primär als Acetal geschützt werden mußte:



60a: R¹=R²=H, n=7, Sdp.
58°C/0.01 Torr.

60b: R¹=R²=H, n=9, Sdp.
78.5°C/0.02 Torr.

Diese Reaktion stellt insofern keine Novität dar, als es bereits D. Sandmeier ^[72] gelang, aus geeigneten, allerdings kurzkettigen, bisterminal funktionalisierten Precursorverbindungen 80 und Ketenylidentriphenylphosphoran 48 ohne Anwendung eines Verdünnungsprinzips die entsprechenden fünf- bzw. sechsgliedrigen Heterocyclen 81 aufzubauen :



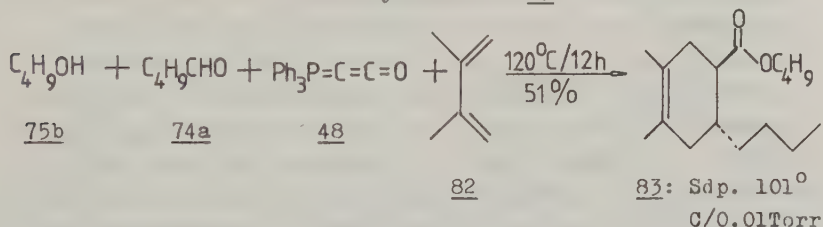
Nach der Übertragung dieses Schemas auf die Synthese großer Ringe stehen mithin zwei verschiedene Darstellungsmethoden für Macrolide zur Verfügung: die eben erwähnte direkte Cyclisierung von ω -Hydroxyaldehyden, sowie die etwas umständlichere, bereits im Allgemeinen Teil geschilderte Synthese unter Verwendung von 2-(ω' -Hydroxyalkyl)-dioxolanen-1,3 56 und eines wässrigen Puffers als Cyclisierungsmedium. Beide Verfahren werden, wie weiter unten gezeigt zur Macrolidsynthese benutzt, je nach Zugänglichkeit der benötigten Vorstufen.

2.1.1.4. Vierkomponentensynthese von Diels - Alder - Addukten (E)- α,β -ungesättigter Ester - Diels - Alder - Reaktionen (E)- α,β -ungesättigter Macrolide

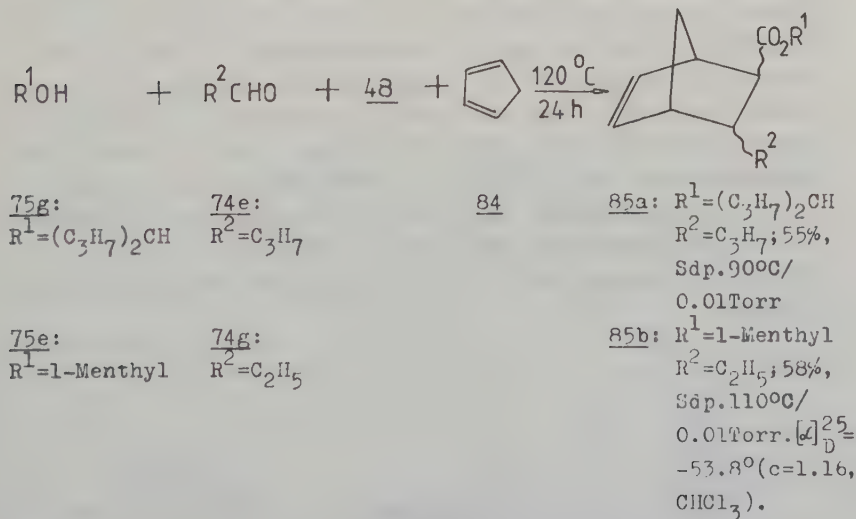
Da weder Ketenylidentriphenylphosphoran 48 noch die Esterylide 55 mit elektronenreichen 1,3-Dienen im Sinne einer Diels - Alder - Reaktion (2+4)-Cycloadditionen eingehen, konnten Diels - Alder - Addukte (E)- α,β -ungesättigter Ester in logischer Fortführung der unter 2.1.1.2. geschilderten Dreikomponentenreaktion direkt durch eine Vierkomponentenreaktion zwischen kumuliertem Ylid 48, einem Aldehyd 74, einem Alkohol 75 und einem elektronenreichen 1,3-Dien dargestellt werden ^[81].

Die Reaktion wird zweckmäßigerweise ohne Solvens im Bomben-

rohr bei 120 °C während zwölf bis vierundzwanzig Stunden in Ausbeuten zwischen 50% und 60% ausgeführt. Ausgehend von Butanol 75b, Pentanal 74a, 48 und 2,3-Dimethylbutadien-1,3 82 erhält man in 51 proz. Ausbeute das stereochemisch einheitliche transorientierte Cycloaddukt 83 :



Mit Cyclopentadien 84 als Dienkomponente ergeben sich Bicyclo-[2.2.1]-heptenabkömmlinge 85, die jeweils als Diastereomerenmischungen anfallen :

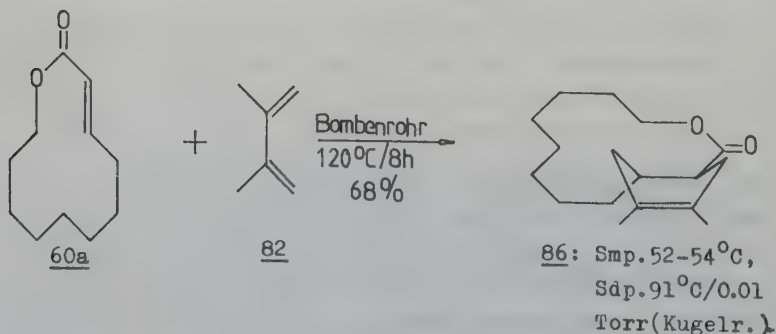


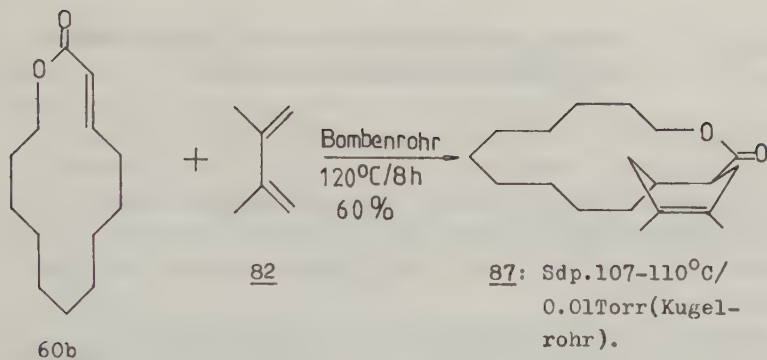
Ist der Ausgangsalkohol 75 optisch aktiv, so sind wie bei 85b zwei trans-Diastereomere möglich, wobei in einem die Carboxylgruppe endo, im anderen exo steht. Im Falle 85b wurde gaschromatographisch ein Diastereoisomerenverhältnis von 80:20 bestimmt, eine sichere endo/exo - Zuordnung war jedoch nicht

möglich, da aufgrund sehr ähnlicher Retentionszeiten der Diastereomeren eine saubere Trennung in einem Maßstabe, der eine NMR - Untersuchung erlaubt hätte, nicht gelang. Das Gaschromatogramm von 85a zeigte ebenfalls nur zwei unterscheidbare Peaks im Verhältnis 77:23.

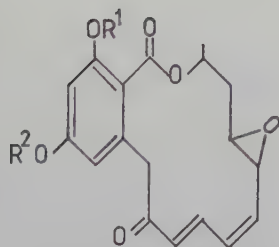
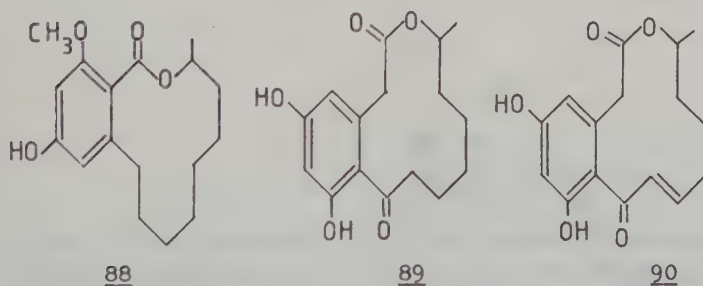
Zum Vergleich wurden die Ester 85 durch eine Lewissäure - katalysierte Diels - Alder - Reaktion mit den entsprechenden (E)- α, β -ungesättigten Ausgangsestern 76 und Cyclopentadien 84 dargestellt. Solchen katalysierten Diels - Alder - Reaktionen wird im allgemeinen eine hohe endo-Selektivität, jedenfalls für Acrylate und Methacrylate bescheinigt [82]. Hier jedoch resultierten Diastereomergemische von ca. 60:40, d. h. noch geringerer Selektivität als im Falle obiger Vierkomponentenreaktion. Sobald die Reste R^1 und R^2 in 85 sterisch ähnlich anspruchsvoll werden, scheint die endo-Selektivität auch im Lewissäure - katalysierten Falle zu verschwinden.

Diels - Alder - Addukte von (E)- α, β -ungesättigten Macroliden kann man selbstverständlich nicht via Mehrkomponentenreaktion herstellen, da das Verdünnungsprinzip für die Cyclisierung unabdingbar ist. Dennoch ist bemerkenswert, daß durch thermische (2+4)-Cycloaddition zwischen (E)- α, β -ungesättigten Macroliden und elektronenreichen 1,3-Dienen die entsprechenden Diels - Alder - Addukte leicht und in guten Ausbeuten zu erhalten sind, wie die Umsetzungen von (E)-2.-11-Undecenolid 60a bzw. (E)-2.-13-Tridecenolid 60b mit 2,3-Dimethylbutadien-1,3 82 zu den Cycloaddukten 86 bzw. 87 zeigen :





Solche Diels - Alder - Reaktionen könnten unter Umständen einen raschen Weg zu benzokondensierten Pilzmacroliden ebnen, wie man aus der strukturellen Ähnlichkeit von 86 mit Lasiodiplodin 88, einem Stoffwechselprodukt von Lasiodiplodia theobromae, ersieht. Curvularin 89, Dehydrocurvularin 90 und die Radicicole 91, 92 und 93 sind weitere Beispiele ähnlicher Naturstoffsysteme :

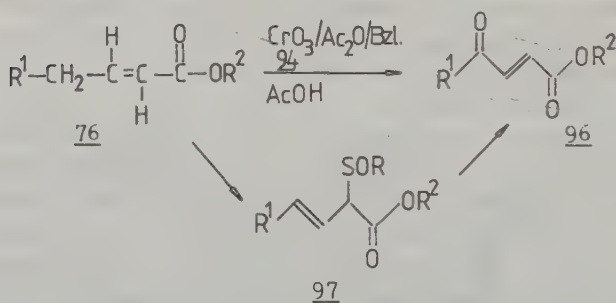


- 91: $R^1=R^2=H$
92: $R^1=R^2=CH_3$
93: $R^1=CH_3, R^2=H$

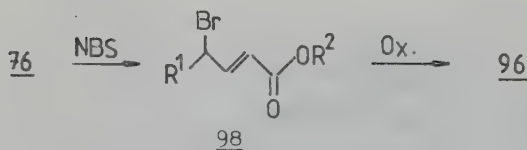
2.1.2. γ -Oxo- und δ -Hydroxy-(E)- α,β -ungesättigte Ester durch Seleniooxidoxidation

Eine Reihe von wichtigen Macrolid-Naturstoffen, wie z. B. Pyrenophorin 4, Brefeldin A 11 oder A 26771 B 12 besitzt γ -Oxo- bzw. δ -Hydroxy-(E)- α,β -ungesättigte Lactongruppierungen als wesentliches Strukturmerkmal, weswegen ein schneller Zugang zu dieser funktionellen Einheit wünschenswert ist.

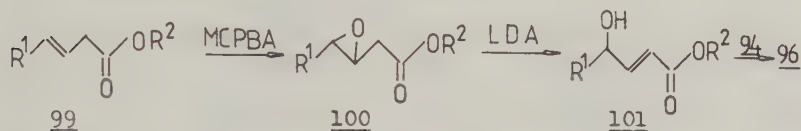
Neben der direkten Oxidation von 76 zum γ -Ketoester 96 durch Chrom (VI) oxid 94 in einer Mischung aus Acetanhydrid, Eisessig und Benzol, wie sie von M. Nakayama et al. ^[83] beschrieben wurde, sind einige indirekte Synthesen bekannt. So etwa die von B. M. Trost ^[84] beschriebene Thiolation oder Selenolation mit anschließender Oxidation des Intermediats 97 :



Die allylische Bromierung von 76 mit N-Bromsuccinimid (NBS) und anschließender Oxidation des γ -Bromesters 98 beschrieben B. M. Trost ^[85] sowie F. W. Sum und L. Weiler ^[86] :



Ausgehend von β, γ -ungesättigten Estern 99 gelangten D. Seebach et al. [87] über die Stufen des Epoxids 100 und des γ -Hydroxyesters 101 zum gewünschten γ -Ketoester 96 :



Die nach der obig beschriebenen Dreikomponentenreaktion nunmehr leicht erhältlichen (E)- α, β -ungesättigten Ester 76 lassen sich jedoch auch außerordentlich bequem und schonend durch Oxidation mit Selenoxid 95 in absolutem Dioxan in die entsprechenden γ -Oxo-(E)- α, β -ungesättigten Ester 96 überführen [86]. Chirale Ester, wie z. B. 76c (Tabelle 3.) sollten wiederum für enantioselektive (2+4)-Cycloadditionen von besonderem Interesse sein [82].

Führt man die Reaktion dagegen im gleichen Lösungsmittel Dioxan unter Zusatz von 3% Wasser durch, so resultieren die γ -Hydroxy-(E)- α, β -ungesättigten Ester 101. Tabelle 3. zeigt Beispiele.

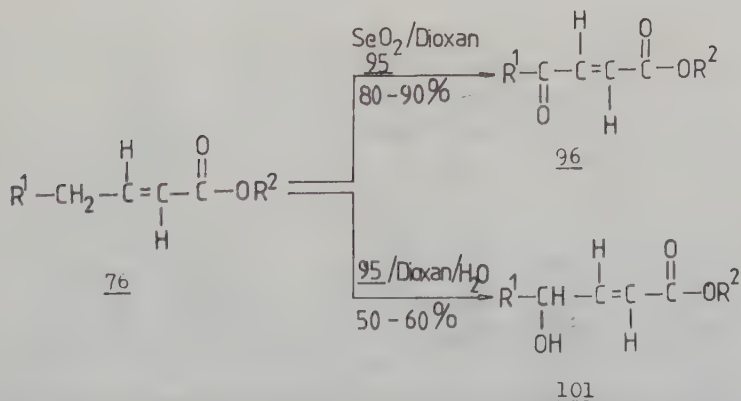


Tabelle 3. : Ester 96 und 101 durch Selenodioxidoxidation der (E)- α,β -ungesättigten Ester 76 :

Nr.	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Sdp. [°C/Torr]	n_D^{25} in °
96a	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	89	92/0.01	-
96b	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	90	76/0.01	-
96c	C ₂ H ₅	1-Menthyl	78	99/0.02	-59.6 (c=1.0, EtOH)
101a	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	52	- [a]	-
101b	C ₂ H ₅	CH(C ₃ H ₇) ₂	61	105/0.01	-
101c	CH ₃	1-Menthyl	60	132/0.01	-77.8 (c=1.11, CHCl ₃)

[a] Chromatographische Reinigung an Kieselgel 60. R_F=0.44 (Hexan/Ether 3+1).

Die Abbildungen 1. bis 3. zeigen zum Vergleich die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen 76a, 96a, und 101a :

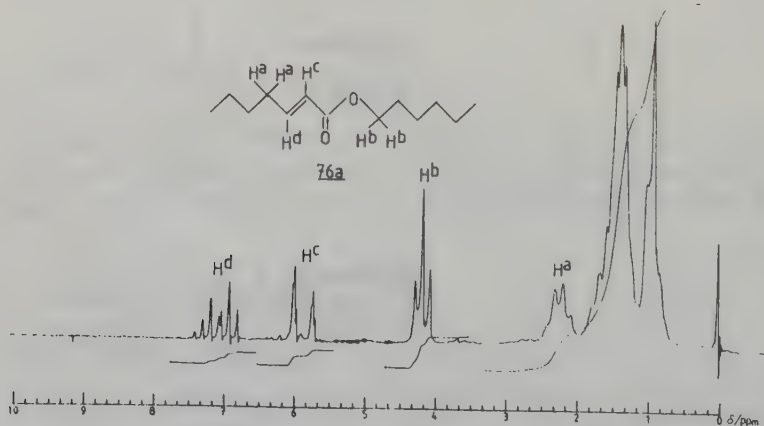


Abbildung 1.: 60 MHz-¹H-NMR-Spektrum von 76a (CDCl₃, TMS).

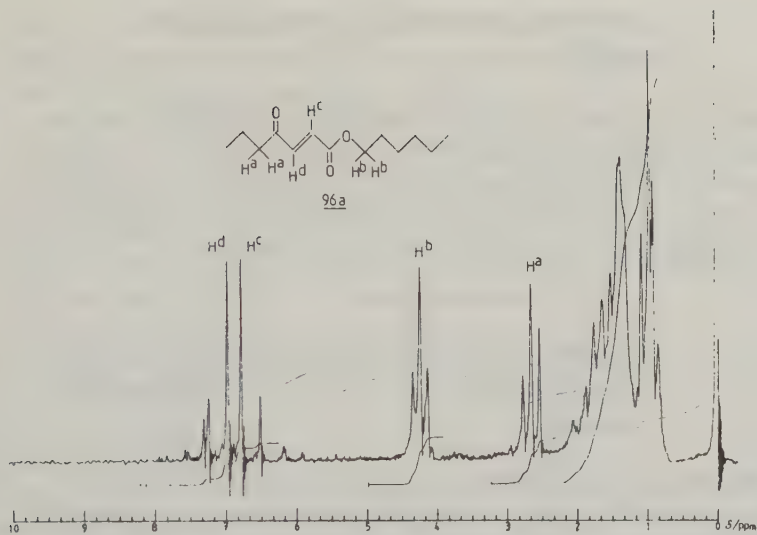


Abbildung 2.: 60 MHz- 1H -NMR-Spektrum von **96a** ($CDCl_3$, TMS).

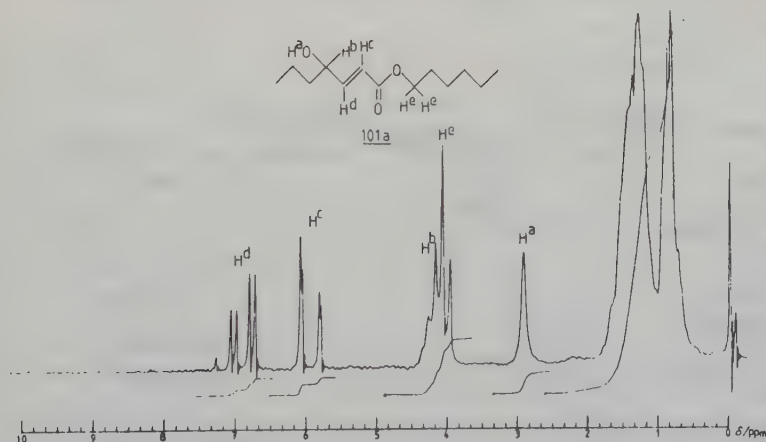


Abbildung 3.: 60 MHz- 1H -NMR-Spektrum von **101a** ($CDCl_3$, TMS).

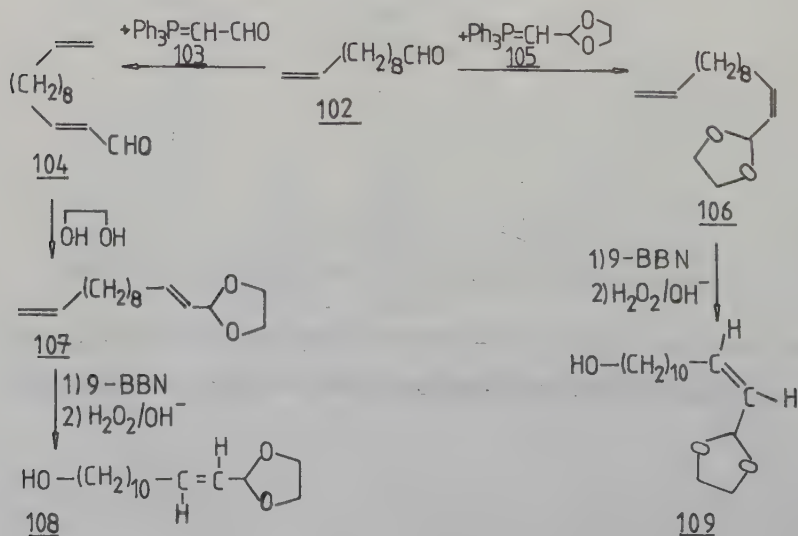
2.2. Synthesen ausgewählter macrocyclischer Lactone

Anhand der Synthese einiger ausgewählter Macrolide soll im folgenden die generelle Anwendbarkeit der im Abschnitt 2.1. aufgezeigten Reaktionen sowie der im Allgemeinen Teil vorgestellten Cyclisierungsmethode unter Verwendung von Ketensylidentriphenylphosphoran verdeutlicht werden.

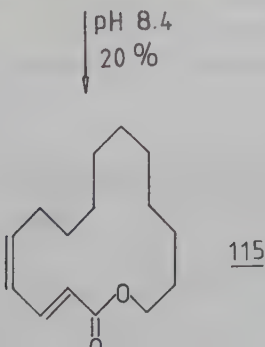
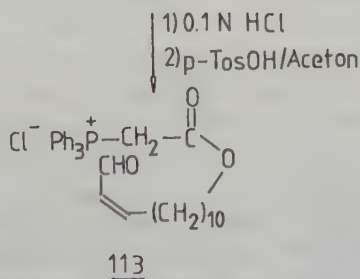
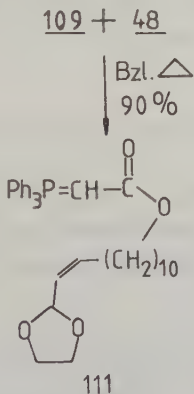
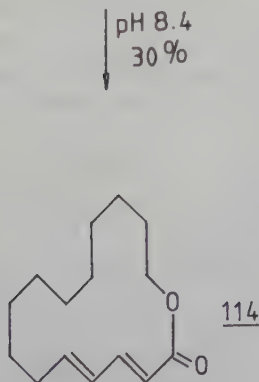
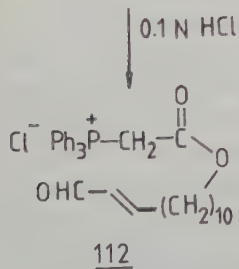
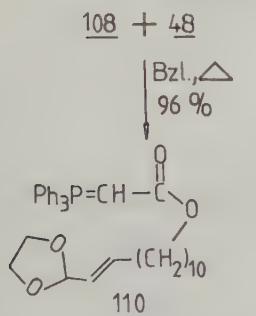
2.2.1. Synthese von (E)-2.,(E)-4.-15-Pentadecadienolid 114 und (E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid 115

Im Hinblick auf die Synthese von Naturstoffen mit Cyclopolyencarbonylstruktur war die Darstellung von Modells-substanzen wie etwa (E)-2.,(E)-4.-15-Pentadecadienolid 114 und (E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid 115 von Interesse.

Die Umsetzung von käuflichem 10-Undecenal 102 mit Formylmethylentriphenylphosphoran 103 ergibt nach den stereochemischen Regeln der Wittig - Olefinierung [76] den (E)- α , β -ungesättigten Aldehyd 104, während die Reaktion von 102 mit dem Acetalid 105 zur entsprechenden (Z)-Verbindung 106 führt :



Durch Hydroborierung von 106 bzw. dem durch Acetalisierung von 104 erhaltenen 107 mit 9-BBN sind die entsprechenden Alkohole 108 und 109 zugänglich, die durch Addition an das kumulierte Ylid 48 in die jeweiligen Esterylide 110 bzw. 111 überführbar sind. Durch Ansäuern dieser Ylide und anschließende Cyclisierung der so erhaltenen Phosphoniumsalze 112 und 113 nach der unter 1.4. erwähnten Methode gelangt man zu (E)-2.,(E)-4.-15-Pentadecadienolid 114 bzw. (E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid 115 :

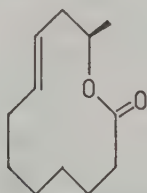


Bedauerlicherweise läßt sich auch bei schonendster Acetalspaltung in 111 eine teilweise Isomerisierung der Doppelbindung unter Bildung von 112 nicht unterdrücken, sodaß 115 stets mit merklichem Anteil (bis 20%) an 114 anfällt, was die ohnehin mäßige Ausbeute weiter schmälert.

Interessant war die Frage, ob die verschiedenen geometrischen Isomeren 114 und 115 eine unterschiedliche Geruchswahrnehmung verursachen. Dies ist, jedenfalls was die Prüfung durch die Nase des Laien anbelangt, zu verneinen. Weder 114 noch 115 weisen Moschusgeruch auf. Sowohl in Substanz wie in Verdünnung ist ihr Geruch gleichermaßen unspezifisch.

2.2.2. Synthese von (±)-Recifeiolid 10

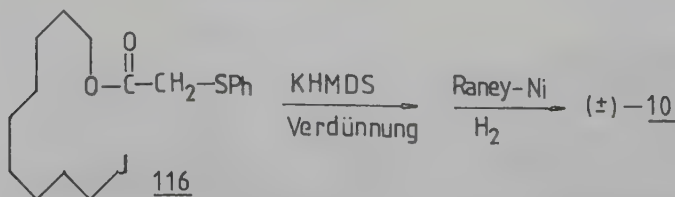
Wie bereits erwähnt, konnte (R)-Recifeiolid 10 als Stoffwechselprodukt aus Kulturen des niederen Pilzes *Cephalosporium recifei* isoliert werden [5].



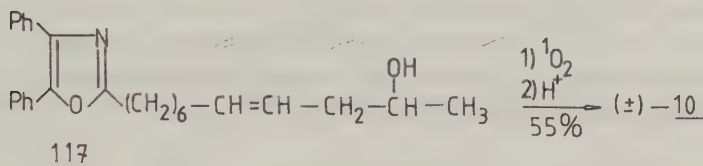
(R)-10

Seither wurde eine Vielzahl von Synthesen für 10 publiziert, von denen nur einige wichtige genannt seien :

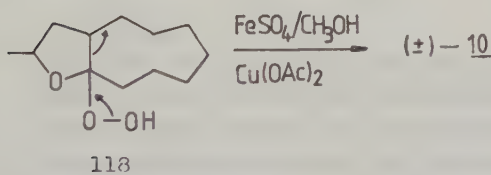
T. Takahashi, S. Haniguchi, K. Kasuga und J. Tsuji [8] gelangten durch intramolekulare Alkylierung des ω -Haloalkylphenylthioacetats 116 zu (±)-10 :



H. H. Wassermann, R. J. Gambale und W. J. Pulwer^[90] nutzten die Photooxidation des Oxazols 117 zur Synthese von ($\pm$)-Recifeiolid :

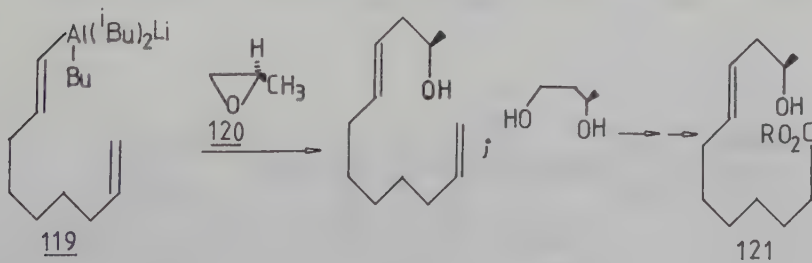


Durch Fragmentierung des α -Alkoxyhydroperoxids 118 konnte S. L. Schreiber^[91] ($\pm$)-Recifeiolid darstellen :

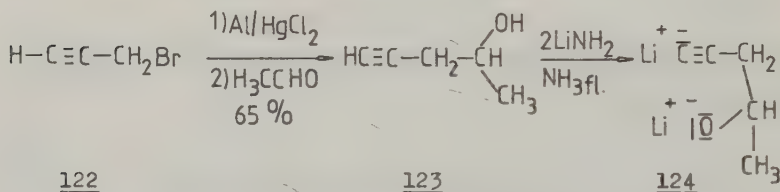


Weitere wenig elegante und umständliche Synthesen für racemisches 10 wurden z. B. von E. J. Corey^[92], M. Kumada^[93] und J. Tsuji^[94] angeboten.

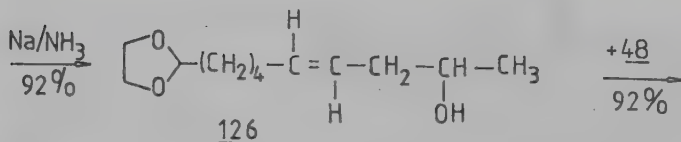
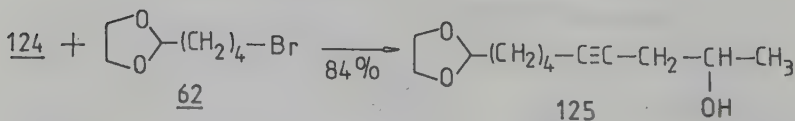
Besondere Erwähnung verdienen die Synthesen optisch aktiven (R)-Recifeiolid durch K. Utimoto et al.^[95], der die Chiralität über eine Umsetzung der aluminiumorganischen Verbindung 119 mit dem (R)-Methyloxiran 120 gewinnt, sowie durch H. Gerlach^[96], der durch konventionelle Reaktionen vom chiralen (R)-Butandiol-1,3 zum ω -Hydroxyester 121 gelangt, der nach Verseifung zur freien Säure zum (R)-Recifeiolid lactonisiert wird :

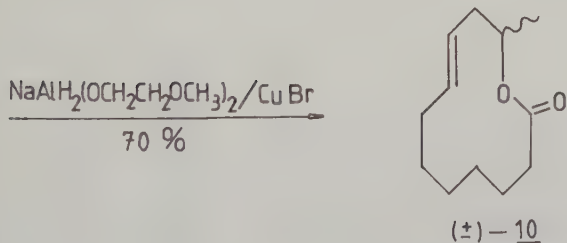
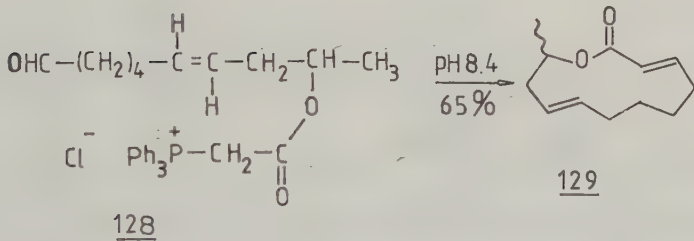
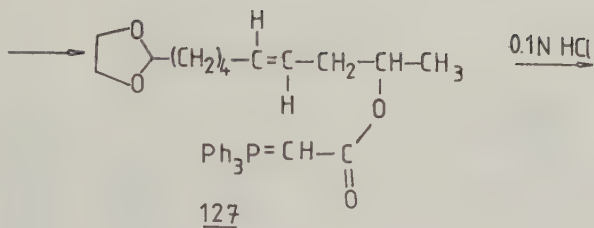


Die im folgenden vorgestellte neue Synthese ^[75] von (±)-Recifeiolid benutzt die Umsetzung von Acetaldehyd mit der aus Propargylbromid 122 und Aluminium in Gegenwart von Sublimat entstehenden aluminiumanalogen Grignardverbindung ^[97] zur Darstellung des 4-Hydroxy-1-Pentins 123. Mit zwei Äquivalenten Lithiumamid in flüssigem Ammoniak läßt sich daraus das Lithiumacetylid 124 darstellen, dessen Hydroxylgruppe gewissermaßen als Alkoholat geschützt ist :



Acetylenkupplung von 124 mit dem bereits für die erwähnte Ambrettolidsynthese verwendeten 2-(4'-Brombutyl)-dioxolan-1,3 62 liefert das 2-(8'-Hydroxy-5'-noninyl)-dioxolan-1,3 125, welches sich mit Natrium in flüssigem Ammoniak E-stereospezifisch zum 2-(8'-Hydroxy-5'-nonenyl)-dioxolan-1,3 126 reduzieren läßt. Durch Addition an Ketenylidentriphenylphosphoran 48 gelangt man zum Esterylid 127, das durch Versetzen mit 0.1 N HCl-Lösung in das Phosphoniumsalz 128 übergeht. Durch Eintropfen der wässrigen Lösung von 128 in einen wässrigen Lithiumhydroxid-haltigen Puffer vom pH 8.4 erhält man das macrocyclische (E),(E)-Dien 129. Selektive Reduktion der aktivierten Doppelbindung in 129 mit Red-Al/CuBr ^[77] ergibt schließlich (±)-Recifeiolid 10 :





Die Abbildungen 4. und 5. zeigen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 2,3-Didehydro-($\pm$)-Recifeiolid 129 und ($\pm$)-Recifeiolid 10.

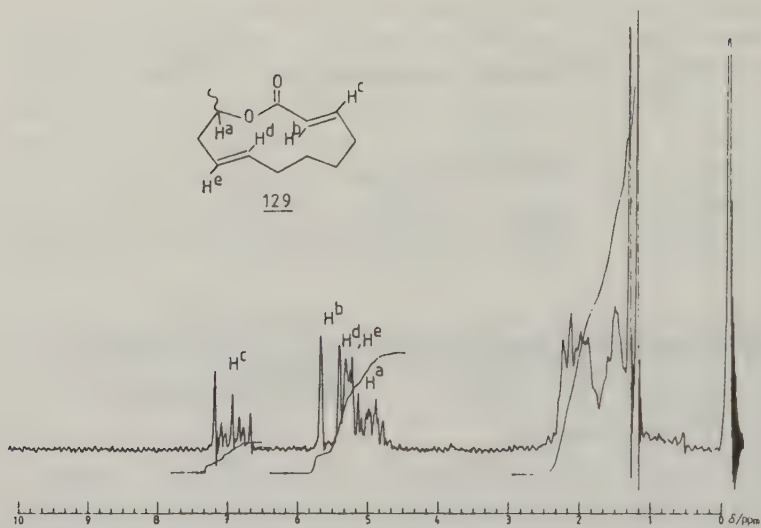


Abbildung 4.: 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 129 (CDCl_3 , TMS).

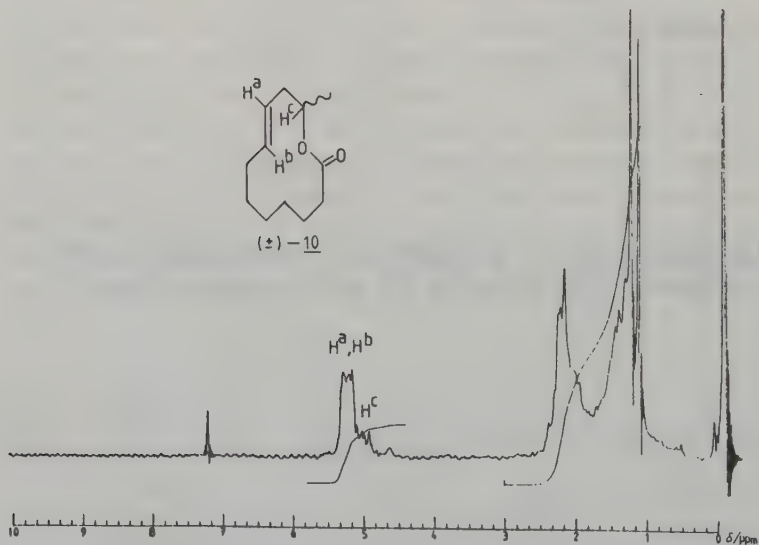
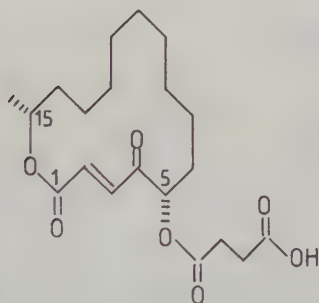


Abbildung 5.: 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von $(\pm)$ -10 (CDCl_3 , TMS).

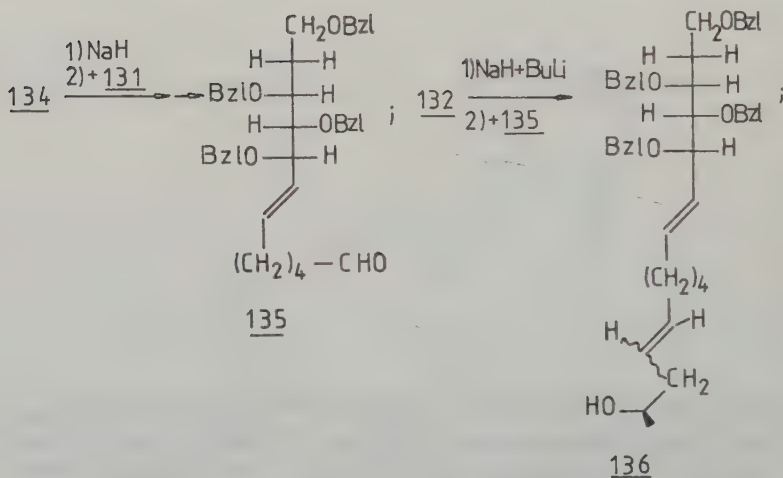
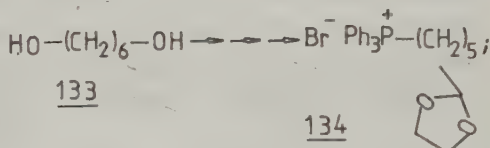
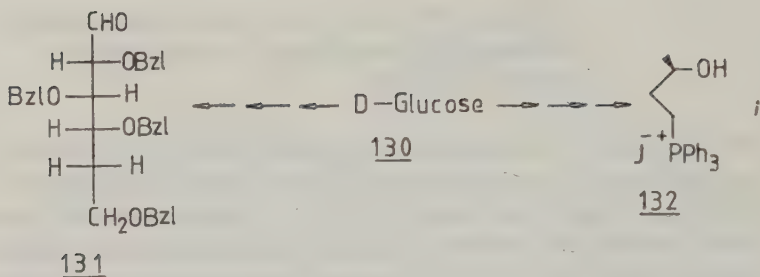
2.2.3. Synthese von (+)-A 26771 B 12, eines Antibiotikums mit γ -Oxo-(E)- α,β -ungesättigter Macrolidstruktur

Aus Kulturen von *Penicillium turbatum* (Westling) konnten Michel, Demarco und Nagarajan ^[33] 1977 das sechzehngliedrige Macrolidantibiotikum A 26771 B 12 isolieren. Die gleichen Autoren berichteten auch über die interessanten antibakteriellen Eigenschaften dieses Naturstoffes und klärten seine Konstitution auf. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie eine Totalsynthese von natürlichem (-)-12 gelang K. Tatsuta, A. Nakagawa und M. Kinoshita ^[98] :

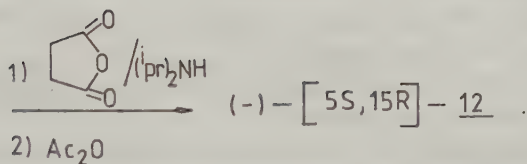
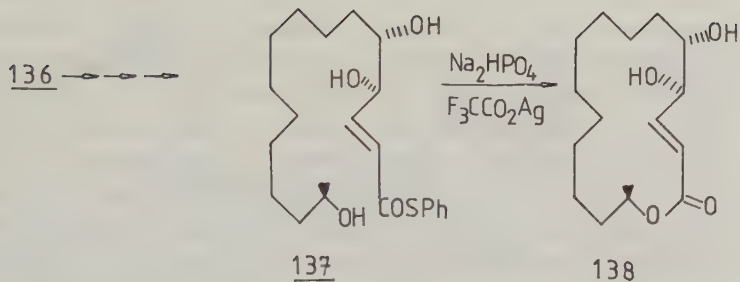


(-) - 12

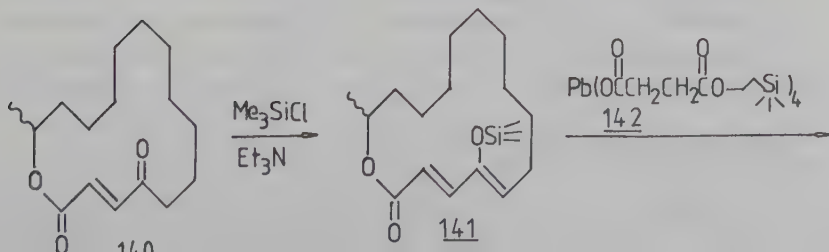
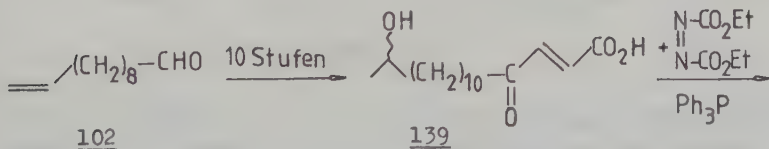
Ausgehend von D-Glucose 130 gelangten sie zum Aldehyd 131 bzw. zum Phosphoniumiodid 132. Aus Hexandiol-1,6 133 bauten sie das Phosphoniumsalz 134 auf. Durch Wittig - Reaktion des aus 134 erhältlichen Ylids mit 131 und anschließende Acetalspaltung kommt man zum Aldehyd 135. Dieser wird mit dem aus 132 dargestellten Ylid zum Bisolefin 136 umgesetzt :

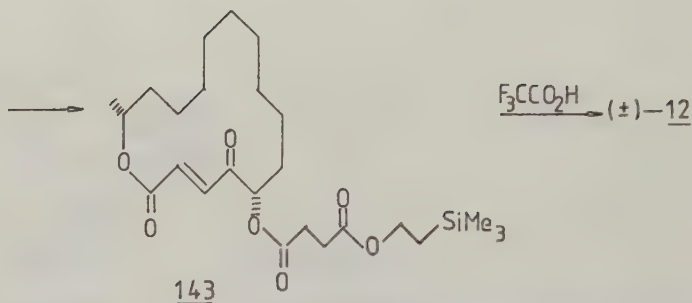


Durch eine Vielzahl von konventionellen Folgereaktionen kamen die genannten Autoren schließlich zum Triol 137, der in ca. 10 proz. Ausbeute zum Macrolid 138 cyclisiert wurde. Durch selektive Succinylierung und darauf folgende Oxidation erhielten sie (-)-[5S, 15R]-12 :



Ausgehend von 10-Undecenal 102 konnten M. Asaoka, N. Yanagida und H. Takei ^[99] in zehn Stufen die ω -Hydroxysäure 139 synthetisieren. Deren Lactonisierung nach Mitsunobu ^[66] in 37 proz. Ausbeute ergab das γ -Oxo-Lacton 140, dessen Silylenolether 141 mit Blei(IV)tetrakis(β -trimethylsilylsuccinat) 142 zum β -Trimethylsilylethylester 143 umgesetzt wurde. Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure lieferte ein Enantiomerenpaar von $(\pm)$ -12 :

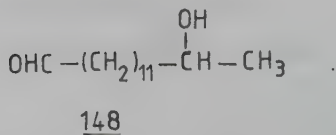
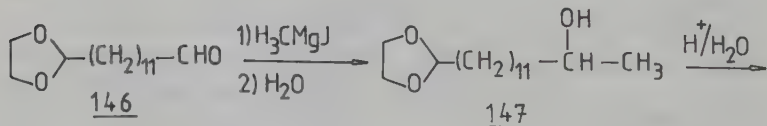
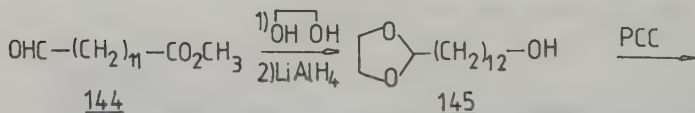




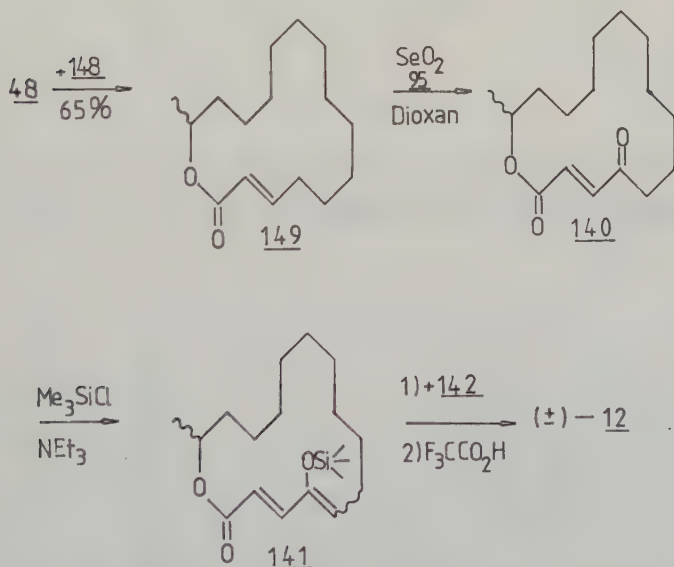
Über eine wohl indiskutabel langwierige und unergiebigere Synthese (Ausbeute des Cyclisierungsschritts ca. 1%!) eines Gemisches aller vier optischer Isomeren von 12 berichteten noch T. A. Hase und E.-L. Nyland [100].

Eine neue, wesentlich bequemere Darstellung von $(\pm)\text{-12}$ soll im folgenden beschrieben werden [81].

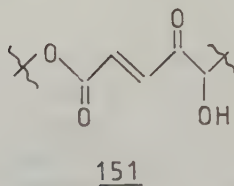
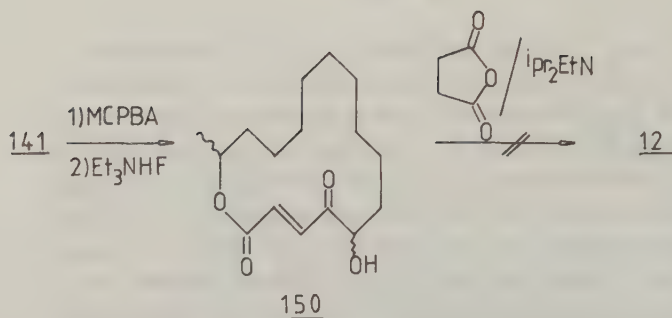
Der durch Ozonspaltung von käuflichem Erucasäuremethylester leicht zugängliche 13-Oxo-Tridecansäuremethylester 144 wird durch Acetalisierung mit Ethylenglykol und anschließende Esterreduktion mit Lithiumalanat zum 2-(12'-Hydroxydodecyl)-dioxolan-1,3 145 umgesetzt. PCC-Oxidation und darauf folgende Grignardierung des gebildeten Aldehyds 146 mit Methylmagnesiumiodid ergibt den Alkohol 147. Der Aldehyd 148 entsteht schließlich durch saure Acetalspaltung von 147:



Tropft man nun - wie im Abschnitt 2.1.1.3. beschrieben - eine xylolische Lösung von 148 langsam unter Schutzgasatmosphäre zu einer siedenden Lösung von Ketenylidentriphenylphosphoran 48 in Xylol, so entsteht durch intramolekulare Wittig - Olefinierung ($\pm$)-(E)-2.-15-Hexadecenolid 149. Durch Oxidation mit 1.4 Äquivalenten Selendioxid 95 (vgl. 2.1.2.) in absolutem Dioxan erhält man daraus in 71 proz. Ausbeute das γ -Ketolacton 140, das sich am besten, wie von Asaoka, Yanagida und Takei ^[99] beschrieben (siehe oben) über die Stufe des Silylenolethers 141 in das gewünschte ($\pm$)-12 umwandeln läßt :



Versuche, das analog zu einer Methode von G. N. Rubottom ^[101] durch Peroxidierung von 141 und anschließende Desilylierung mit Triethylamin-Fluorwasserstoff erhaltliche δ -Hydroxymacrolid 150 direkt mit Bernsteinsäureanhydrid/Ethyl-diisopropylamin zu succinylieren schlugen stets fehl. Offensichtlich ist das Strukturelement 151 äußerst empfindlich gegen Nucleophile und Basen :



Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 140 und 141 sind den Abbildungen 6. und 7. zu entnehmen.

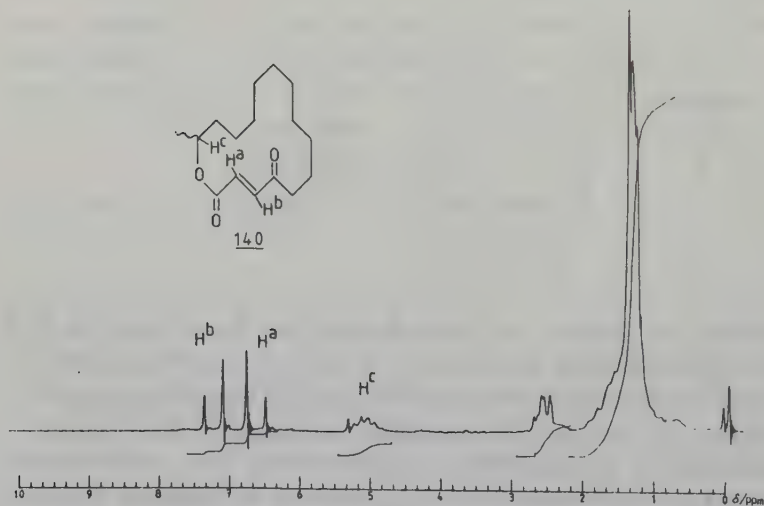


Abbildung 6.: 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 140 (CDCl_3 , TMS).

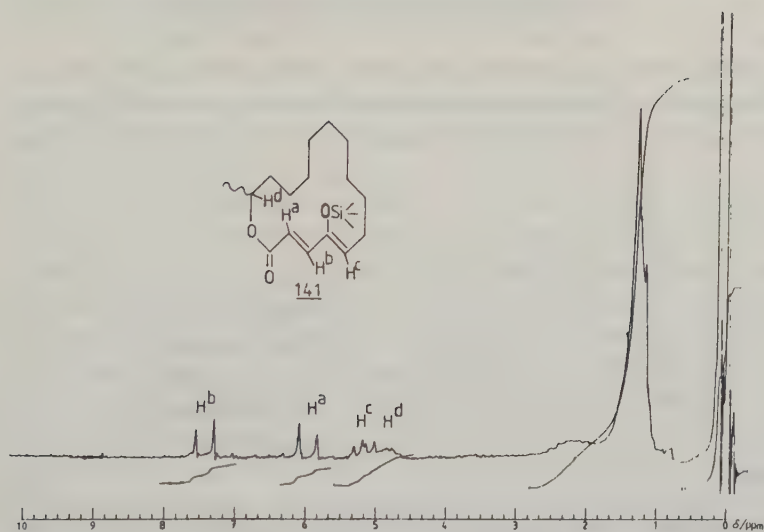
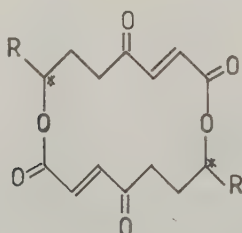


Abbildung 7.: 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 141 (CDCl_3 , TMS).

2.2.4. Synthese von Norpyrenophorin, eines symmetrischen γ -Oxo-Macrolidid-Antibiotikums

Norpyrenophorin 152 stellt den Grundkörper einer Unterklasse von Macroliden dar, zu der etwa das bereits erwähnte Pyrenophorin 4 oder auch Vermiculín 153 gehören :



152 (Norpyrenophorin):

R=H.

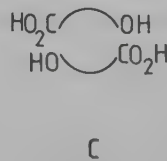
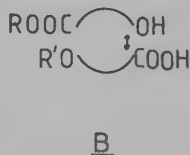
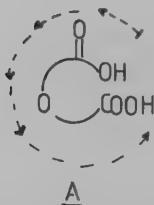
153 (Vermiculín):

R=CH₂-CO-CH₃.

4 (Pyrenophorin):

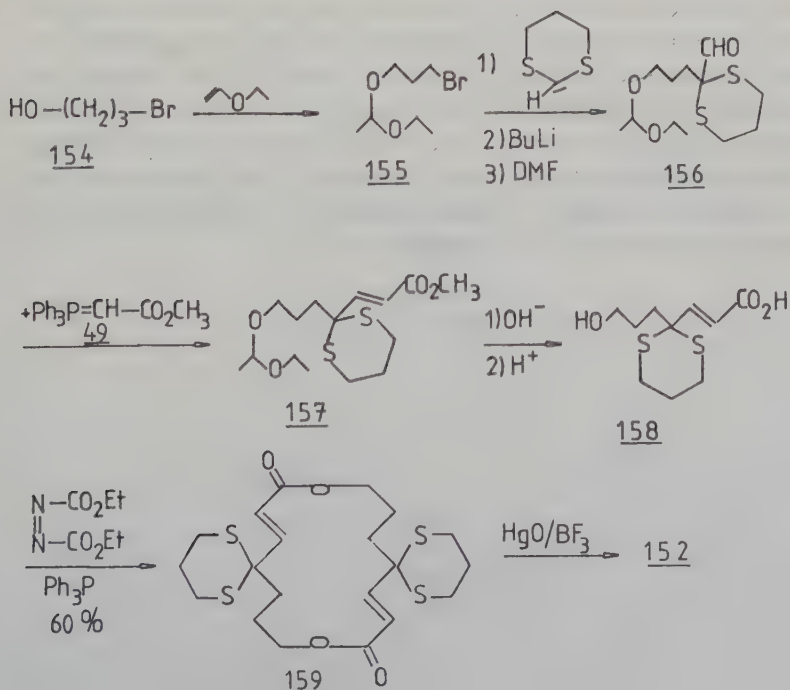
R=CH₃.

Die Synthesestrategien sind unabhängig vom Rest R die gleichen und lassen sich grob in drei Klassen einteilen. Der Weg A beginnt an einem Ende der Kette und baut in einer Folge von C-C- und C-O - Verknüpfungen eine Hydroxysäure auf, die im Schlußschritt lactonisiert wird. Beispiele für diesen Weg sind die Pyrenophorinsynthese von Raphael ^[12] und die Vermiculínsynthese von White ^[102]. Für den Weg B bedarf es jeweils Hydroxyl- oder Carboxyl-geschützter Teilstücke. Nach Verknüpfung der ungeschützten Enden, werden die Schutzgruppen R und R' entfernt und der Ring geschlossen. Gerlach ^[103] und Schmidt ^[104] legten so ihre Nonactinsynthesen an, Corey ^[105] die des Enterobactins. Der Weg C ist durch seine Ausnutzung der C₂-Symmetrie der angestrebten Macrolidide zwar einfach, versagt aber bei der Synthese unsymmetrischer Macrolidide. Er wurde z. B. beschrieben von Seebach ^[106] für die Synthese von 4, 152 und 153, von Gerlach ^[107] zur Synthese von 4 und von Corey ^[108] zur Synthese von 153.



Finen Überblick über die bis 1981 publizierten Synthesen symmetrischer Dilide findet man bei D. Seebach [87], der auch eine Klassifizierung der verschiedenen Aufbaustrategien nach seiner Synthonmethode vornimmt. Aus der Fülle der bekannten Synthesen sei diejenige von Norpyrenophorin 152 durch D. Seebach [106] herausgegriffen, da ihr das Verdienst der Erstdarstellung zukommt.

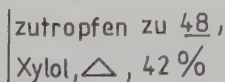
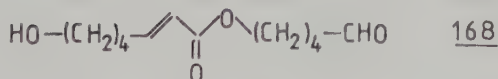
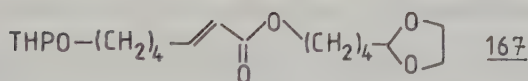
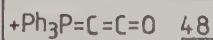
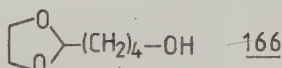
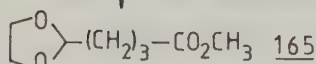
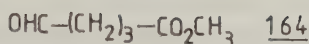
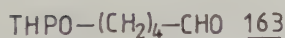
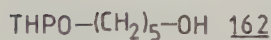
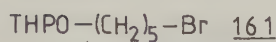
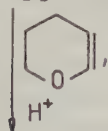
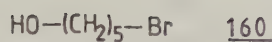
Durch Addition des relativ teureren 3-Brom-1-propanols 154 an Ethylvinylether gelangt man zum Acetal 155, in dem in einem Eintopfverfahren zunächst das Brom durch eine Dithiangupe ersetzt, dann am Thioacetal - Kohlenstoffatom erneut deprotoniert und zum Aldehyd 156 formyliert wird. Der durch Wittig - Reaktion mit Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran 49 entstandene geschützte Hydroxyester 157 wird sodann zuerst alkalisch verseift und dann die Schutzgruppe sauer abgespalten. Die so erhaltene Hydroxysäure 158 wurde nach Mitsunobu [66] zum Diolid 159 "dimerisierend cyclisiert". Durch erneute Schutzgruppenabspaltung mit Quecksilber(II)oxid/Bor-trifluorid-Ether nach Vedejs [109] kommt Seebach schließlich zum Norpyrenophorin 152 :



Vom Standpunkt der modernen organischen Syntheseplanung aus betrachtet, ist der obige Weg mit Einsatz von drei verschiedenen Schutzgruppen, die überdies noch in getrennten Stufen wieder abgespalten werden müssen, natürlich wenig elegant. Verzichtet man darauf, die beiden γ -Oxo-Funktionen von Anfang an in maskierter Form mitzuschleppen, sondern erzeugt sie vielmehr erst nach der Cyclisierung, etwa durch die in Abschnitt 2.1.2. vorgestellte Selendioxidoxidation, so ergibt sich der im folgenden aufgezeigte bequeme Weg ^[88] zu 152 :

Durch Dreikomponentenreaktion (vgl. 2.1.1.2.) des Tetrahydropyranylethers 163 des 5-Hydroxypentanal, seines Ethylenacetals 166 und des Phosphacumulens 48 erhält man den (E)- α,β -ungesättigten Ester 167, dessen Schutzgruppen sauer abgespalten werden. Ohne weitere Reinigung des so gebildeten ω -Hydroxyaldehyds 168 wird dieser durch Zutropfen seiner ca. 0.1 M Lösung in Xylol zu äquivalenter Menge 48 im gleichen siedenden Solvens zum Diolid 169 cyclisiert (vgl. 2.1.1.3.). Die anschließende Oxidation von 169 mit zwei Äquivalenten Selendioxid 95 in siedendem absolutem Dioxan ergibt Norpyrenophorin 152.

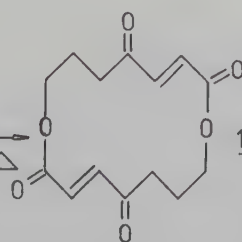
163 ist aus billigem 5-Brompentan-1-ol 160 über die Stufen des 5-(Tetrahydro-2'-pyraniloxy)pentylbromids 161, des 5-(Tetrahydro-2'-pyraniloxy)pentan-1-ols 162 und dessen Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) ebenso billig und rasch zugänglich wie 166 über die Stufen des 5-Oxo-Pentansäuremethylesters 164 (durch Ozonolyse von 1-Methoxy-1-cyclopenten erhältlich), dessen Ethylenacetal 165 und anschließende Reduktion mit Lithiumalanat :



169



152



Dieser Syntheseweg ist flexibel genug, auch andere Dilide, symmetrische und unsymmetrische, prinzipiell erreichbar zu machen. Er zeigt überdies die Bedeutung der neu entwickelten Selenoxidoxidation (E)- α,β -ungesättigter Ester, sowie der Dreikomponentensynthese ebendieser Systeme. Die Abbildungen 8. und 9. zeigen die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 169 bzw. 152 :

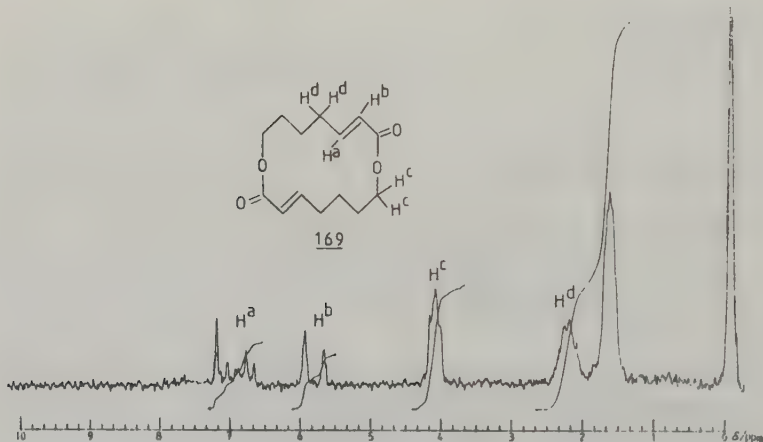


Abbildung 8. : 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 169 (CDCl_3 , TMS).

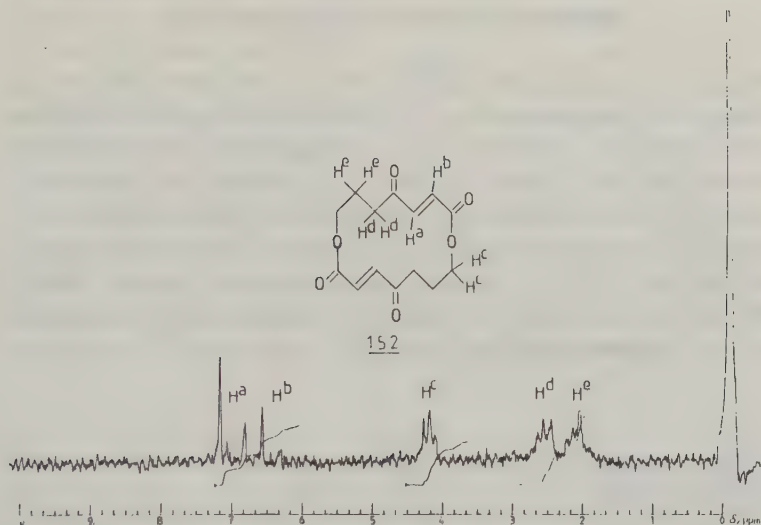
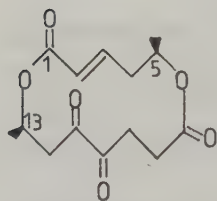


Abbildung 9. : 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 152 (CDCl_3 , TMS).

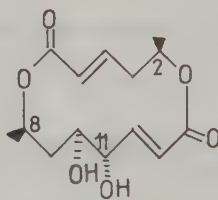
Norpyrenophorin 152 weist antimikrobielle, fungizide und cytostatische Eigenschaften auf ^[106]. Überraschend ist die große Ähnlichkeit der antimikrobiellen Wirkungsspektren von Norpyrenophorin und Pyrenophorin. Offensichtlich spielt auch der Chiralitätssinn der Verbindungen 4 und 153 für ihre Wirksamkeit keine Rolle, da (-)-153 und (+)-153 sowie (-)-4 und (±)-4 jeweils nahezu identische Wirkungsspektren besitzen.

2.2.5. Syntheseweg für Grahamimycin A₁, ein unsymmetrisches Macrolidid-Antibiotikum

Ronald und Gurusiddaiah ^[23] berichteten 1980 über die Isolierung von Grahamimycin A₁ 5 aus bestimmten aerob gewachsenen Cytospora - Kulturen. Sie gaben ebenfalls einen Strukturvorschlag für 5 sowie einen Überblick über das antibiotische Wirkungsspektrum des neu entdeckten Naturstoffs. Seebach ^[24] gelang die Konfigurationsaufklärung durch eine Synthese von [S,S]-(+)-5, dem unnatürlichen Isomeren. Demnach besitzt natürliches Grahamimycin A₁ die Konfiguration und den Drehsinn des [R,R]-(-)-5 :

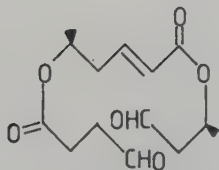


[R,R]-(-)-5

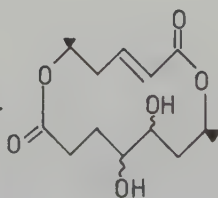
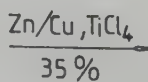


170

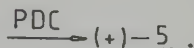
Es gehört wie [2R,8R,10R,11R]-(+)-Colletodiol 170 zur Unterklasse der natürlichen Antibiotika mit unsymmetrischer Macrolididstruktur. D. Ghiringhelli ^[110] synthetisierte unnatürliches [S,S]-(+)-5 durch eine intramolekulare Pinakol-kupplung des Dialdehyds 171 und anschließende Oxidation des cyclischen Diols 172 mit Pyridiniumdichromat (PDC) :



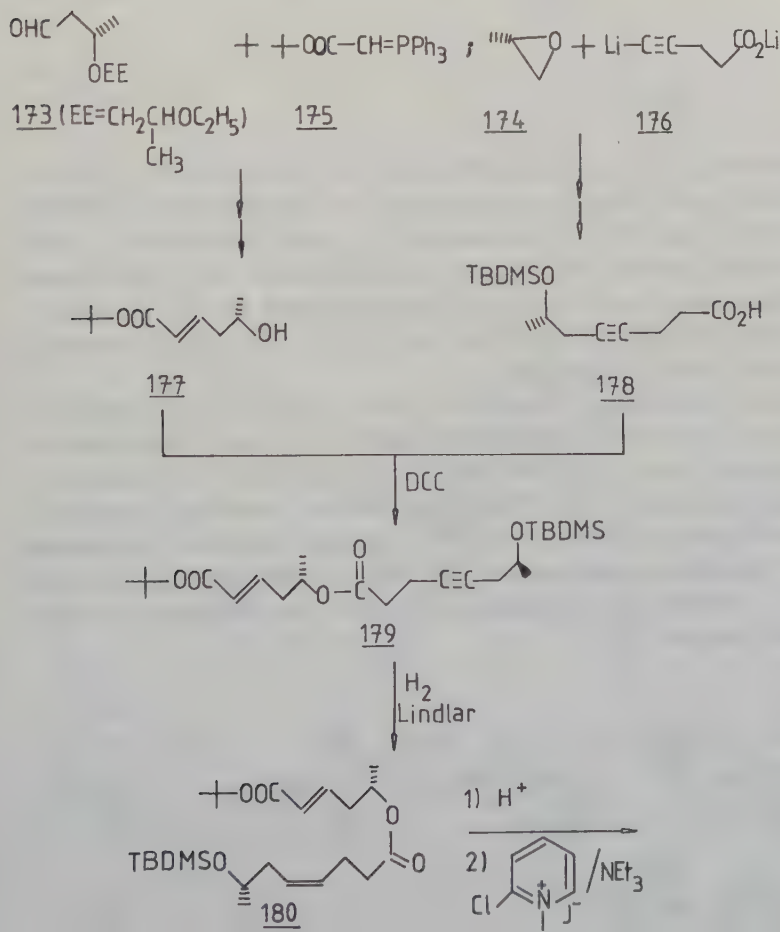
171

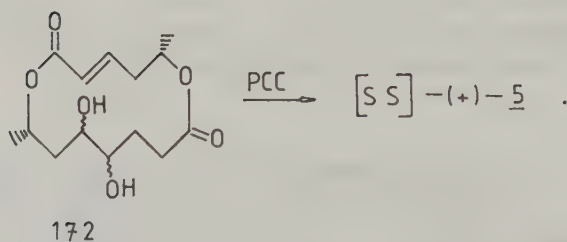
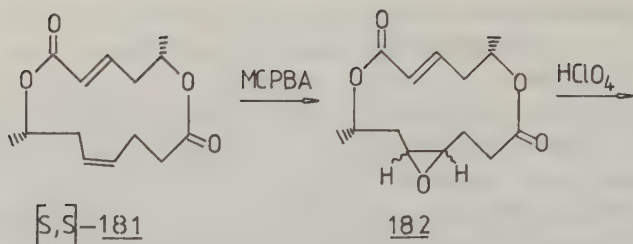


172



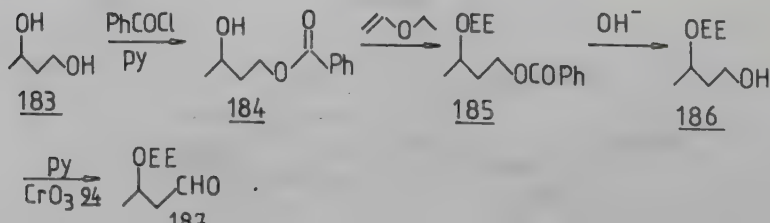
Seebachs Erstsynthese [24] von (+)-5 benutzt den chiralen Aldehyd 173 sowie (S)-Methyloxiran 174 als Startsubstanzen. Diese werden mit dem Ylid 175 bzw. dem Acetylidcarboxylat 176 kettenverlängert, was nach Schutzgruppeneinführung bzw. -abspaltung zum Hydroxyester 177 bzw. der t-Butyl-dimethylsilyl (=TBDMS) -O-substituierten Säure 178 führt. 177 und 178 werden zu 179 verestert, anschließende cis-Hydrierung zu 180 und Abspaltung dessen beider Schutzgruppen liefert die Vorstufe zur Cyclisierung nach Mukaiyama [64] zum Macrolid 181 in 50 proz. Ausbeute. Durch anschließende Epoxidierung zu 182 sowie dessen Öffnung zum Diol 172 und Oxidation mit PCC erhält man (+)-5 :



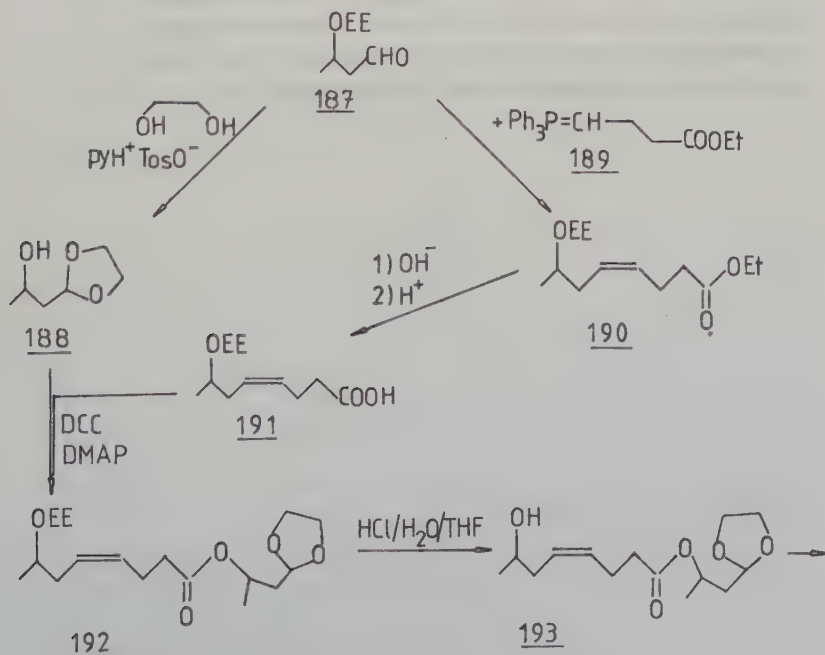


Grahamimycin A_1 , obwohl insgesamt ein unsymmetrisches Dilid, enthält zwei Acetaldoleinheiten als Grundbausteine, im Falle von natürlichem (-)-Grahamimycin A_1 als (R)-Acetaldol. Dies ist der Ausgangspunkt einer neuen Synthese von 5. Bemerkenswerterweise ist (R)-Aldol als Untereinheit in vielen natürlichen Macroliden enthalten, z. B. in (+)-5, Pyrenophorin 4, und (R)-Recifeolid 10.

Die im folgenden vorgestellte neue Synthese von Grahamimycin A_1 geht vom racemischen Butandiol-1,3 aus, wurde aber so angelegt, daß bei Verwendung von (R)-Butandiol-1,3 das natürliche Isomer $[5R,13R]-181$ erhältlich sein sollte. Wie in der Literatur beschrieben ^[111], gelangt man über die Stufen des Monobenzoessäureesters 184, des Acetalesters 185 und des 3-(1'-Ethoxyethoxy)butanols 186 rasch zum geschützten Acetaldolderivat 187 :



Ein Aliquot des Aldehyds 187 wird mit Ethylenglykol und Pyridiniumtosylat als Katalysator unter gleichzeitigem Verlust der EE-Schutzgruppe zum 2-(2'-Hydroxypropyl)-dioxolan-1,3 188 acetalisiert. Der restliche Aldehyd 187 wird über eine Wittig - Olefinierung mit dem aus 4-Brombuttersäureethylester zugänglichen Ylid 189 in das (Z)-Olefin 190 umgewandelt, dessen basische Verseifung die Säure 191 ergibt. Die Veresterung von 191 und 188 mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und N,N-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP) als Katalysator nach Hassner ^[112] führt zum Ester 192, dessen EE-Schutzgruppe unter gleichzeitiger Spaltung des Dioxolans zum Phosphoniumsalz 195 protoniert wird. 195 schließlich wird durch langsames Eintropfen seiner wässrigen Lösung in einen basischen Puffer vom pH 8.4 (vgl. 1.4.) zum Macrodidil 193 umgewandelt.



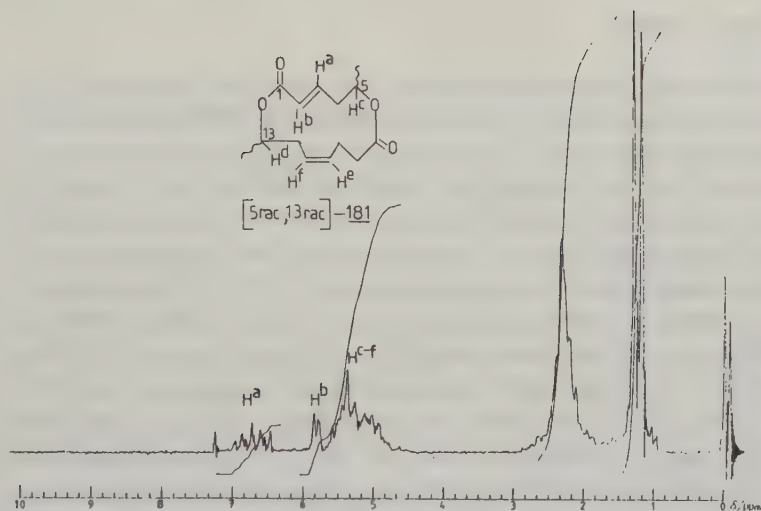


Abbildung 10. : 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von [5rac.,13rac.] -181
(CDCl_3 , TMS).

3. Experimenteller Teil

Vorbemerkungen

IR-Spektren: Spektralphotometer Acculab 3, Fa. Beckmann. - Kernresonanzspektren: ^1H -NMR: Spektrometer JNM-C-60 HL und JNM-PMX 60, Fa. Jeol. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala und Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard. - Massenspektren: Massenspektrometer MAT CH-4B (EFO-4-B - Quelle, Direkteinlaß), Fa. Varian MAT. - Elementaranalysen: Verbrennungsautomat C-H-N - Mikromonar, Fa. Heraeus. - GC/MS-Analysen: Gaschromatographie - Massenspektrometer - Kombination 3200 E mit Data System 6000, Fa. Finnigan. - GC-Analysen: Gaschromatograph Sigma 1 (Splitt, N_2 , FID), Fa. Perkin-Elmer mit der Kapillarsäule SE 54, Länge 50m sowie Gaschromatograph 427, Fa. Packard mit der Säule OV-17, 5% auf Chromosorb (ID= 2mm, Länge 2m), FID, N_2 . Die Schmelzpunkte wurden in einem Heizmikroskop der Fa. Wagner und Munz bestimmt. Sie sind ebenso wie die Siedepunkte unkorrigiert.

3.1. Substanzen - Übersicht

Die folgende Tabelle 4. gibt eine Übersicht über die synthetisierten Substanzen. Dabei wird nach funktionellen Gruppen - in alphabetischer Reihenfolge - gegliedert. Bei bifunktionellen Verbindungen werden diese nur einmal, und zwar in der zuerst aufgeführten zutreffenden Substanzklasse erwähnt. Eine Ausnahme bilden die Macrolide, die ohne Berücksichtigung anderer Funktionen unter "Macrolide" stehen. Die nach dem Substanznamen angegebene Nummer (Spalte A) bezieht sich auf den Experimentellen Teil dieser Arbeit, indem die synthetisierten Verbindungen meist im Anschluß an die allgemeinen Arbeitsvorschriften aufgeführt werden. Die zweite Zahl bezieht sich auf die verwendete Synthesevorschrift, alle weiteren Zahlen ergeben sich aus der Nummerierung der Substanzen innerhalb eines Syntheseblocks. Um die Konkordanz

mit dem vorstehenden Textteil zu ermöglichen, werden die dort zitierten Verbindungen mit ihren Formelnummern in der Spalte B angegeben. Spalte C schließlich gibt die Seite des Textteils an, auf der die Verbindung erwähnt ist.

Tabelle 4. : Substanzübersicht

	A	B	C
<u>Alkohole</u>			
5-Brompentan-1-ol	3.3.1.	<u>160</u>	53
9-Bromnonan-1-ol	3.3.2.		
10-Bromdecan-1-ol	3.3.3.		
5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)pentan-1-ol	3.5.	<u>162</u>	53
2-(4'-Hydroxybutyl)-dioxolan-1,3	3.9.1.	<u>166</u>	53
2-(12'-Hydroxydodecyl)-dioxolan-1,3	3.9.2.	<u>145</u>	46
2-(8'-Hydroxyoctyl)-dioxolan-1,3	3.13.1.1.		
9-Hydroxynonanal	3.13.1.2.	<u>79a</u>	27
2-(10'-Hydroxydecyl)-dioxolan-1,3	3.13.2.1.		
11-Hydroxyundecanal	3.13.2.2.	<u>79b</u>	27
4-Hydroxy-(E)-2.-Heptensäurehexylester	3.17.1.	<u>101a</u>	34
4-Hydroxy-(E)-2.-Hexensäure-(1'-propylbutyl)ester	3.17.2.	<u>101b</u>	34
(-)-4-Hydroxy-(E)-2.-Pentensäurementhyl-ester	3.17.3.	<u>101c</u>	34
2-(12'-Hydroxy-(E)-1'-dodecenyl)-dioxolan-1,3	3.18.3.	<u>108</u>	36
2-(12'-Hydroxy-(Z)-1'-dodecenyl)-dioxolan-1,3	3.19.3.	<u>109</u>	36
4-Hydroxy-1-Pentin	3.20.1.	<u>123</u>	40
2-(8'-Hydroxy-5'-noninyl)-dioxolan-1,3	3.20.2.	<u>125</u>	40
2-(8'-Hydroxy-(E)-5'-nonenyl)-dioxolan-1,3	3.20.3.	<u>126</u>	40
2-(12'-Hydroxytridecyl)-dioxolan-1,3	3.21.1.	<u>147</u>	46
13-Hydroxytetradecanal	3.21.2.	<u>148</u>	46
(E)-2.,7-Hydroxyheptensäure-(5'-Oxopen-tyl)ester	3.22.2.	<u>168</u>	53
Benzoessäure-(3-Hydroxybutyl)ester	3.23.1.	<u>184</u>	58
3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanol	3.23.3.	<u>186</u>	58
2-(2'-Hydroxypropyl)-dioxolan-1,3	3.23.5.	<u>188</u>	59

	A	B	C
2-((Z)-7',10'-Ilydroxy,2'-Methyl,3'-Oxa, 4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3	3.23.10.	<u>193</u>	59

Aldehyde

5-Brompentanal	3.6.1.		
9-Bromnonanal	3.6.2.		
10-Bromdecanal	3.6.3.		
5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)pentanal	3.6.4.	<u>163</u>	53
2-(12'-Oxododecyl)-dioxolan-1,3	3.6.5.	<u>146</u>	46
9-Acetoxynonanal	3.7.1.	<u>64</u>	20
5-Oxo-pentansäuremethylester	3.7.2.	<u>164</u>	53
13-Oxo-tridecansäuremethylester	3.7.3.	<u>144</u>	46
(E)-2.12.-Tridecadienal	3.18.1.	<u>104</u>	36
3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanal	3.23.4.	<u>187</u>	59

Ester

Carbomethoxymethylentriphenylphosphonium- bromid	3.2.1.		
Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran	3.2.2.	<u>49</u>	16
2-(8'-Acetoxyoctyl)-dioxolan-1,3	3.8.4.		
2-(3'-Carbomethoxypropyl)-dioxolan-1,3	3.8.5.	<u>165</u>	53
2-(11'-Carbomethoxyundecyl)-dioxolan-1,3	3.8.6.		
(E)-2.-Heptensäurehexylester	3.12.1.	<u>76a</u>	26
(E)-2.-Heptensäurebutylester	3.12.2.	<u>76b</u>	26
(E)-2.-Heptensäureisopropylester	3.12.3.	<u>76c</u>	26
(S)-(+)-(E)-2.-Heptensäure-(2'-Methyl- butyl)ester	3.12.4.	<u>76d</u>	26
(-)-(E)-2.-Hexensäurementhylester	3.12.5.	<u>76e</u>	26
(3R)-(+)-4,4-Dimethyl,3-((E)-2'-Hexenoyl- oxy),2-Oxo-oxolan	3.12.6.	<u>76f</u>	26
(E)-2.-Hexensäure-(1'-propylbutyl)ester	3.12.7.	<u>76g</u>	26
(E)-2.-Pentensäurementhylester	3.12.8.	<u>76h</u>	26
(E)-2.,(E)-4.-Hexadien-1,6-disäuredibutyl- ester	3.12.9.	<u>78a</u>	27
(-)-(E)-2.,(E)-4.-Hexadien-1,6-disäure- dimenthylester	3.12.10.	<u>78b</u>	27
trans-5-Butyl,4-Carbobutoxy-1,2-dimethyl- cyclohexen-1.	3.14.1.	<u>83</u>	29

	A	B	C
trans-5-Carbo-(1'-propylbutoxy),6-Propyl-Bicyclo [2.2.1] hept-2-en	3.14.2.	<u>85a</u>	29
(-)-trans-5-Carbomenthyloxy,6-Ethyl-Bicyclo- [2.2.1] hept-2-en	3.14.3.	<u>85b</u>	29
4-Oxo-(E)-2.-Heptensäurehexylester	3.16.1.	<u>96a</u>	34
4-Oxo-(E)-2.-Heptensäurebutylester	3.16.2.	<u>96b</u>	34
(-)-4-Oxo-(E)-2.-Hexensäurementhyylester	3.16.3.	<u>96c</u>	34
13-(2',5'-Dioxoyl)-(E)-11.-Carbotridecenyl-oxymethylen-triphenylphosphoran	3.18.4.	<u>110</u>	37
13-(2',5'-Dioxoyl)-(Z)-11.-Carbotridecenyl-oxymethylen-triphenylphosphoran	3.19.4.	<u>111</u>	37
9-(2',5'-Dioxoyl)-1-Methyl-(E)-3.-Carbonone-nyloxymethylen-triphenylphosphoran	3.20.4.	<u>127</u>	41
2-((E)-7'-5'-Oxa,6'-Oxo,12'-(Tetrahydro-2''-pyranyloxy)-dodecenyl)-dioxolan-1,3	3.22.1.	<u>167</u>	53
Benzoessäure-(3-(1'-Ethoxyethoxy)butyl)ester	3.23.2.	<u>185</u>	58
4-Buttersäureethylestertriphenylphosphoniumbromid	3.23.6.		
(Z)-4.,7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäureethyl-ester	3.23.7.	<u>190</u>	59
2-((Z)-7',10'-(1'-Ethoxyethoxy),2'-Methyl,3'-Oxa,4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3	3.23.9	<u>192</u>	59
((Z)-3.,1,9-Dimethyl,7-Oxo,8-Oxa,11-(2',5'-Dioxoyl))-undecylenoxymethylen-triphenylphosphoran	3.23.11.	<u>194</u>	60

Halogenide

5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)pentylbromid	3.4.1.	<u>161</u>	53
9-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)nonylbromid	3.4.2.	<u>68d</u>	23
10-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)decylbromid	3.4.3.	<u>68e</u>	23
2-(4'-Brombutyl)-dioxolan-1,3	3.8.1.	<u>62</u>	20
2-(8'-Bromoctyl)-dioxolan-1,3	3.8.2.	<u>68f</u>	23
2-(9'-Bromnonyl)-dioxolan-1,3	3.8.3.	<u>68g</u>	23
2-(2',5'-Dioxoyl)-ethyltriphenylphosphoniumbromid	3.19.1.		

Ketone

Propionylmethylen-triphenylphosphoran	3.10.1.	<u>70a</u>	23
---------------------------------------	---------	------------	----

	A	B	C
Pentanoylmethylenetriphenylphosphoran	3.10.2.	<u>70b</u>	23
2-Methyl-pentanoylmethylenetriphenylphos-	3.10.3.	<u>70c</u>	23
10-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)decanoyl-	3.10.4.	<u>70d</u>	23
methylenetriphenylphosphoran			
11-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)undecanoyl-	3.10.5.	<u>70e</u>	23
methylenetriphenylphosphoran			
10-(2',5'-Dioxoyl)-decanoylmethylenetri-	3.10.6.	<u>70f</u>	23
phenylphosphoran			
11-(2',5'-Dioxoyl)-undecanoylmethylenetri-	3.10.7.	<u>70g</u>	23
phenylphosphoran			
2-Methyl-Prop-2-enoylmethylenetriphenyl-	3.10.8.	<u>70h</u>	23
phosphoran			
(E)-4-Pentadecennnn-3	3.11.	<u>72</u>	23

Macrolide

(E)-2.-11-Undecenolid	3.13.1.3.	<u>60a</u>	27
(E)-2.-13-Tridecenolid	3.13.2.3.	<u>60b</u>	27
trans-14,15-Dimethyl,2-Oxo,3-Oxa-bicyclo-	3.15.1.	<u>86</u>	30
[10.4.0.] hexadec-14-en			
trans-16,17-Dimethyl,2-Oxo,3-Oxa-bicyclo-	3.15.2.	<u>87</u>	31
[12.4.0.] octadec-16-en			
(E)-2.,(E)-4.-15-Pentadecadienolid	3.18.5.	<u>114</u>	37
(E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid	3.19.5.	<u>115</u>	37
(±)-(E)-2.,(E)-8.-11-Dodecadienolid	3.20.5	<u>129</u>	41
(±)-Recifeiolid	3.20.6.	<u>10</u>	41
(±)-(E)-2.-15-Hexadecenolid	3.21.3.	<u>149</u>	47
(±)-4-Oxo-(E)-2.-15-Hexadecenolid	3.21.4.	<u>140</u>	47
4-(Trimethylsilyloxy)-(E)-2.,4.-15-Hexa-	3.21.5	<u>141</u>	47
decadienolid			
(±)- A26771B	3.21.6.	<u>12</u>	47
(E)-2.,(E)-10.-8-Oxa,9-Oxo-Hexadienolid	3.22.3.	<u>169</u>	53
Norpyrenophorin	3.22.4.	<u>152</u>	53
(E)-2.,(Z)-10.,5-Methyl,6-Oxa,7-Oxo-13-	3.23.12.	<u>181</u>	60
Tetradecadienolid			

Olefine

2-(9'-Decenyl)-dioxolan-1,3	3.8.7.
-----------------------------	--------

	A	B	C
2-((E)-1'.11'-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3	3.18.2.	<u>107</u>	36
2-((Z)-1'.11'-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3	3.19.2.	<u>106</u>	36

Säuren

(Z)-4.-7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäure 3.23.8. 191 59

Ketenylidentriphenylphosphoran 3.2.3. 48 16

3.2. Darstellung von Ketenylidentriphenylphosphoran 48

3.2.1. Carbomethoxymethylen-triphenylphosphonium- bromid ^[113]

In eine Lösung von 262 g (1 mol) Triphenylphosphan in ca. 1500 mL Benzol läßt man unter Rühren 144 g (1 mol) Bromessigsäuremethylester, mit Benzol etwa im Verhältniss 1:1 verdünnt, eintropfen. Dabei steigt die Temperatur auf 30°C bis 40°C an. Nach 12 h Rühren wird das Phosphoniumsalz abgesaugt, mit Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 345 g (83 %). Smp. 163°C (Smp. Lit. ^[113] 163°C).

3.2.2. Carbomethoxymethylen-triphenylphosphoran 49 ^[113]

210 g (0.5 mol) Carbomethoxymethylen-triphenylphosphoniumbromid werden in der erforderlichen Menge Wasser gelöst. Man filtriert die Lösung von etwaigen Rückständen ab und überschichtet die wässrige Phase mit 1.5 L Benzol. In das stark turbinierte Zweiphasensystem tropft man bis zur schwach alkalischen Reaktion verdünnte Natronlauge. Anschließend werden die Phasen getrennt und die benzolische Lösung des Phosphorans über Natriumsulfat getrocknet. Sodann wird die Lösung stark eingengt und das ausgefallene Phosphoran abfiltriert. Umkristallisiert wird aus Essigester unter Zusatz von Petrolether. Ausbeute: 140 g (84 %). Smp. 163°C (Smp. Lit. ^[113] 163°C).

3.2.3. Ketenylidentriphenylphosphoran 48 [72]

Die Darstellung von 48 erfolgt unter Stickstoffschutz. 167 g (0.5 mol) Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran 49 und 33 g (0.5 mol) einer 50 proz. Suspension von Natriumamid in Toluol werden in 1 L absolutem Toluol bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung am Rückfluß erhitzt (ca. 6-7 d ; 2 d bei 0.1-fachem Ansatz). Dann filtriert man über eine mit basischem Aluminiumoxid überschichtete Fritte noch heiß vom ausgefallenen Natriummethanolat ab, engt das Filtrat auf ca. 200 mL ein und überläßt es bei -20°C der Kristallisation.

Ausbeute: 130 g (86 %). Smp. 171°C (Smp. Lit. [72] 171°C).

3.3. ω -Bromalkan-1-ole [114]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In die Extraktionsbirne eines Extraktors nach Kutscher und Studel gibt man 0.6 mol Alkandiol und 230 g (1.4 mol) 48 proz. Bromwasserstoffsäure. Die Mischung wird mit Ligroin (Sdp. 100-120°C) kontinuierlich 24 h lang bei 95-100°C extrahiert. Anschließend wird die Ligroinlösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne. Das Reaktionsprodukt enthält geringe Verunreinigungen an ω , ω' -Dibromalkan, das nach der folgenden Stufe, der Darstellung des entsprechenden Tetrahydropyranylethers destillativ abgetrennt werden kann.

3.3.1. 5-Brompentan-1-ol 160 [115]

Aus 125 g (1.2 mol) 1,5-Pentandiol erhält man 57 g (0.34 mol) (29 %) 160. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 114°C/18 Torr (Sdp. Lit. [115] 117°C/20 Torr).

3.3.2. 9-Bromnonan-1-ol [116]

160.3 g (1.0 mol) 1,9-Nonandiol ergeben 145 g (0.65 mol) (65 %) 9-Bromnonan-1-ol. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 101-

104°C/0.01 Torr (Sdp. Lit. ^[116] 97-110°C/0.06 Torr).

3.3.3. 10-Bromdecan-1-ol ^[117]

87.1 g (0.5 mol) 1,10-Decandiol ergeben 68.6 g (0.29 mol) (58 %) 10-Bromdecan-1-ol. Farblose, viskose Flüssigkeit. Sdp. 111-115°C/0.01 Torr (Sdp. Lit. ^[117] 166-169°C/10 Torr).

3.4. ω -(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)-alkylbromide ^[118]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Eiskühlung werden 0.4 mol ω -Bromalkohol sowie 0.1 g para-Toluolsulfonsäure zu 0.5 mol 2,3-Dihydro-4H-pyran gegeben und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 100 mL Ether, wäscht mit wässriger Kaliumcarbonatlösung und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand einer (Kugelrohr-) Destillation unterworfen, wobei man ca. 0.5 g feste Pottasche zusetzt.

3.4.1. 5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)pentylbromid 161 ^[119]

67 g (0.4 mol) 5-Brompentan-1-ol 160 ergeben 60.3 g (0.24 mol) (60 %) 161. Leicht gelbliche Flüssigkeit. Sdp. 85-87°C/0.3 Torr (Sdp. Lit. ^[119] 84°C/0.4 Torr).

3.4.2. 9-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)nonylbromid 68d ^[116]

89.2 g (0.4 mol) 9-Bromnonan-1-ol ergeben 73.7 g (0.24 mol) (60 %) 68d. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 135-140°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. ^[116] 130-133°C/0.07 Torr).

3.4.3. 10-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)decyl-
bromid 68e ^[120]

94.9 g (0.4 mol) 10-Bromdecan-1-ol ergeben 70.7 g (0.22 mol) (55 %) 68e. Farblose, viskose Flüssigkeit. Sdp. 115-120°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. ^[120] 139-141°C/0.1 Torr).

3.5. Darstellung ^[121] von 5-(Tetrahydro-2'-pyranyl-
oxy)-pentan-1-ol 162 ^[120] ^[122]

100 mL einer kaltgesättigten wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat werden unter Rühren mit 16.3 g (64.9 mmol) 5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)pentylbromid 161 und soviel Ethanol versetzt, daß sich eine klare Lösung ergibt. Man läßt noch 30 h bei Raumtemperatur rühren, extrahiert sodann mit 200 mL Benzol, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und destilliert.

Ausbeute: 10.4 g (85 %). Sdp. 85-86°C/0.01 Torr (Sdp. Lit. ^[120] 87-88°C/0.01 Torr).

3.6. Darstellung von Aldehyden durch Oxidation von
Alkoholen mit Pyridiniumchlorochromat ^[123]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Suspension von 22.6 g (105 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) in 150 mL absolutem Methylenchlorid werden unter Stickstoffatmosphäre und Rühren 70 mmol Alkohol in 20 mL absolutem Methylenchlorid rasch zugetropft. Nach 1.5 h gibt man den gesamten Ansatz in ca. 2 L absoluten Ether. Die zurück bleibende schwarze, zähe Masse wird dreimal mit je 50 mL Ether digeriert, die vereinigten organischen Phasen sodann über eine Kieselgelsäule filtriert, und das Eluat am Rotationsverdampfer eingedampft. Man reinigt durch Vakuumdestillation.

3.6.1. 5-Brompentanal [124]

33.0 g (197.5 mmol) 5-Brompentan-1-ol 160 ergeben 17.0 g (103 mmol) (52 %) 5-Brompentanal. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 88°C/18 Torr (Sdp. Lit. [124] 85°C/15 Torr).

3.6.2. 9-Bromnonanal

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde nicht durch Vakuumdestillation gereinigt, sondern das Rohprodukt sofort mit Ethylenglykol zum 2-(8'-Bromoctyl)-dioxolan-1,3 68f acetalisiert.

20 g (90 mmol) 9-Bromnonan-1-ol ergeben 17.6 g (80 mmol) (89 %) rohes 9-Bromnonanal. Gelbliche Flüssigkeit. -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.1-2.0 (m; 12H, 6- CH_2 -), 2.4 (dt, $J_{\text{aCH}} = 7\text{Hz}$, $J_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 2H^a, - CH_2 -(CO)-), 3.4 (t, $J = 7\text{Hz}$; 2H, - CH_2 -Br) 9.80 (t, $J_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 1H^b, -CHO).

3.6.3. 10-Bromdecanal [125]

15.0 g (63.2 mmol) 10-Bromdecan-1-ol ergeben 12.2 g (51.9 mmol) (82 %) 10-Bromdecanal. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 120°C/1 Torr (Sdp. Lit. [125] 128-130°C/3 Torr).

3.6.4. 5-(Tetrahydro-2'-pyransyloxy)pentanal 163 [126] [127]

14.4 g (76.5 mmol) 5-(Tetrahydro-2'-pyransyloxy)pentan-1-ol 162 ergeben 10.8 g (58.1 mmol) (76 %) 5-(Tetrahydro-2'-pyransyloxy)pentanal 163. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 85°C/0.05 Torr (Sdp. Lit. [127] 84-86°C/0.05 Torr).

3.6.5. 2-(12'-Oxododecyl)-dioxolan-1,3 146

10.0 g (38.7 mmol) 2-(12'-Hydroxydodecyl)-dioxolan-1,3 145 ergeben 6.35 g (24.8 mmol) (64 %) 146. Farblose, vis-

kose Flüssigkeit. Sdp. 97-99°C/0.02 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2720 (CHO), 1720 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1460, 1420, 1140 ($\nu(\text{C}-\text{O})$), 1030 ($\nu(\text{C}-\text{O})$), 950 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,17-1.80 (m; 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$), 2.45 (dt, $\underline{J}_{\text{aCH}} = 7\text{Hz}$, $\underline{J}_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 2H^{a} , $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 3.92 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.87 (t, $\underline{J} = 4\text{Hz}$; 1H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$), 9.82 (t, $\underline{J}_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 1H^{b} , $-\text{CH}=\text{O}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (256.39)	Ber. C 70.27	H 11.01
	Gef. C 70.18	H 11.09

3.7. Darstellung von Aldehyden durch Ozonolyse ungesättigter Ester ^{[128][129]}

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In eine Lösung von 400 mmol der ungesättigten Verbindung in 150 mL absolutem Methylenchlorid leitet man bei -40°C solange Ozon ein, bis eine nachgeschaltete Waschflasche mit Kaliumiodidlösung das Ende der Ozonaufnahme durch Jodabscheidung anzeigt. Das entstandene Ozonid wird durch Zugabe von 400 mmol Triphenylphosphan, gelöst in 100 mL absolutem Methylenchlorid, reduktiv zum entsprechenden Aldehyd gespalten. Unter Stickstoffdurchfluß läßt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt die Reaktionslösung weitere 12 h. Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand mit Hexan aufgenommen und nach längerem Kühlen auf -25°C Triphenylphosphanoxid abfiltriert. Die Reinigung des Aldehyds erfolgt durch fraktionierte Destillation.

3.7.1. 9-Acetoxy-nonanal ^{[120][128-130]}

124.2 g (400 mmol) Oleylacetat ergeben 48.1 g (240 mmol) (60 %) 9-Acetoxy-nonanal. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 98°C/0.5 Torr (Sdp. Lit. ^[120] 112-115°C/1 Torr).

3.7.2. 5-Oxopentansäuremethylester 164 ^[120]

39.3 g (400 mmol) 1-Methoxy-cyclopent-1-en ergeben 15.6 g (120 mmol) (30 %) 164. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 73°C/18 Torr (Sdp. Lit. ^[120] 66-72°C/14 Torr).

3.7.3. 13-Oxotridecansäuremethylester 144

34.8 g (0.1 mol) Erucasäuremethylester (EGA - Chemie) ergeben 18.2 g (75 mmol) (75 %) 144. Sdp. 102-105°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2720 (CHO), 1730-1710 (ν (C=O)), 1440, 1320, 1180, 1100, 1040, 960 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.17-1.90 (m; 18H, $-(\text{CH}_2)_9-$), 2.17-2.60 (m; 4H, $-\text{CH}_2-\text{CHO}$ und $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 3.68 (s; 3H, $-\text{COO}-\text{CH}_3$), 9.81 (t, J = 2Hz; 1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (242.36)	Ber. C	69.38	H	10.81
	Gef. C	69.62	H	10.72

3.8. Darstellung von Ethylenacetalen ^[131]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol der Carbonylverbindung werden mit 12 mmol reinem Ethylenglykol und 10 mg para-Toluolsulfonsäure in ca. 100 mL Toluol unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildet. Man kühlt ab, wäscht mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknet über Pottasche und reinigt anschließend durch Destillation.

3.8.1. 2-(4'-Brombutyl)-dioxolan-1,3 62

17.0 g (103 mmol) 5-Brompentanal ergeben 18.3 g (87.6 mmol) (85 %) 62. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 80°C/14 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2930 (ν (C-H)), 1460, 1410, 1240, 1130 (ν (C-O)), 1030 (ν (C-O)), 940, 630 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.3-2.16 (m; 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 3.42

(t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{Br}$), 3.77-4.03 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$), 4.87 (t, $\underline{J}$ = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (209.08)	Ber. C	40.21	H	6.26
	Gef. C	40.19	H	6.13

3.8.2. 2-(8'-Bromooctyl)-dioxolan-1,3 68f

17.6 g (80 mmol) rohes 9-Bromnonanal ergeben 17.4 g (65.6 mmol) (82 %) 68f. Schwach gelbliche Flüssigkeit. Sdp. 100-105°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2920 ($\nu(\text{C-H})$), 1460, 1410, 1240 und 1125 und 1020 ($\nu(\text{C-O})$), 940, 630 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.1-2.2 (m; 14H, $-(\text{CH}_2)_7-$), 3.45 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{Br}$), 3.77-4.00 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.89 (t, $\underline{J}$ = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$ (265.19)	Ber. C	49.82	H	7.98
	Gef. C	49.64	H	8.10

3.8.3. 2-(9'-Bromnonyl)-dioxolan-1,3 68g ^[132]

12.2 g (51.9 mmol) 10-Bromdecanal ergeben 12.6 g (45.2 mmol) (87 %) 68g. Gelbliche, viskose Flüssigkeit. Sdp. 120-125°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. ^[132] 109-113°C/0.017 Torr). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0-2.0 (m; 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$), 3.43 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{Br}$), 3.75-4.05 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.89 (t, $\underline{J}$ = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

3.8.4. 2-(8'-Acetoxyoctyl)-dioxolan-1,3 ^[133]

48.1 g (240 mmol) 9-Acetoxynonanal ergeben 50.4 g (206.4 mmol) (86 %) 2-(8'-Acetoxyoctyl)-dioxolan-1,3. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 90-95°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. ^[133] 90-95°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur)).

3.8.5. 2-(3'-Carbomethoxypropyl)-dioxolan-1,3 165 [74]

15.6 g (120 mmol) 5-Oxopentansäuremethylester 164 ergeben 18.8 g (108 mmol) (90 %) 165. Sdp. 72-76°C/14 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

$C_8H_{14}O_4$ (174.19)	Ber. C	55.16	H	8.09
	Gef. C	55.32	H	8.02

3.8.6. 2-(11'-Carbomethoxyundecyl)-dioxolan-1,3 [74] [134]

18.2 g (75 mmol) 13-Oxo-tridecansäuremethylester 144 ergeben 14.2 g (49.5 mmol) (66 %) 2-(11'-Carbomethoxyundecyl)-dioxolan-1,3. Sdp. 107-112°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. [134] nicht vermerkt.).

$C_{16}H_{30}O_4$ (286.41)	Ber. C	67.10	H	10.56
	Gef. C	67.16	H	10.62

3.8.7. 2-(9'-Decenyl)-dioxolan-1,3 [135]

84.1 g (0.5 mol) 10-Undecenal 102 (EGA - Chemie) ergeben 93.4 g (440 mmol) (88 %) 2-(9'-Decenyl)-dioxolan-1,3. Sdp. 85°C/0.1 Torr (Sdp. Lit. [135] 75°C/0.05 Torr).

3.9. Alkohole durch Reduktion von Carbonsäureestern mit Lithiumaluminiumhydrid [136]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In 100 mL wasserfreiem Ether legt man 3.98 g (105 mmol) Lithiumaluminiumhydrid vor, und tropft unter Rühren eine Lösung von 200 mmol Carbonsäureester in 50 mL absolutem Ether so zu, daß das Solvens mäßig siedet. Das Reaktionsgemisch wird noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit Eiswasser versetzt, um überschüssiges Hydrid zu zerstören. Die Aluminiumsalze werden durch Zusatz von gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und die beiden Phasen getrennt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ether,

wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Abziehen des Solvens wird der Rückstand destillativ gereinigt.

3.9.1. 2-(4'-Hydroxybutyl)-dioxolan-1,3 166 ^[137]

18.9 g (108 mmol) 2-(3'-Carbomethoxypropyl)-dioxolan-1,3 165 ergeben 10.3 g (70.2 mmol) (65 %) 166. Sdp. 80-85°C/14 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur), (Sdp. Lit. ^[137] nicht vermerkt). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50-1.89 (m; 6H, -(CH₂)₃-), 2.53 (s; 1H, -O-H), 3.63 (t, J = 5Hz; 2H, -CH₂-OH), 3.80-4.12 (m; 4H, -O-(CH₂)₂-O-), 4.90 (t, J = 4Hz; 1H, -O-CH-O-).

C ₇ H ₁₄ O ₃ (146.19)	Ber. C	57.51	H	9.65
	Gef. C	57.31	H	9.78

3.9.2. 2-(12'-Hydroxydodecyl)-dioxolan-1,3 145 ^[74]

14.2 g (49.5 mmol) 2-(11'-Carbomethoxyundecyl)-dioxolan-1,3 ergeben 9.3 g (36.1 mmol) (73 %) 145. Smp. 37°C. Sdp. 120-125°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20-2.00 (m; 22H, -(CH₂)₁₁-), 2.10 (s; 1H, -O-H), 3.67 (t, J = 6Hz; 2H, -CH₂-OH), 3.87-4.13 (m; 4H, -O-(CH₂)₂-O-), 4.90 (t, J = 4Hz; 1H, -O-CH-O-).

C ₁₅ H ₃₀ O ₃ (258.40)	Ber. C	69.72	H	11.70
	Gef. C	69.61	H	11.76

3.10. Darstellung von Acylyliden durch Grignardierung von Ketenylidentriphenylphosphoran 48 ^[78]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Stickstoffschutz stellt man aus 20 mmol Alkylbromid 68 und 0.49 g (20 mmol) Magnesiumspänen eine Grignardlösung in absolutem THF her und verdünnt diese auf 100 mL. In die siedende Lösung

tropft man sehr langsam (innerhalb 12 h) 4.5 g (15 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48, gelöst in 150 mL absolutem THF. Sodann erhitzt man noch 2 h am Rückfluß. Nach Abkühlen wird die tief rotbraune Lösung mit gerade soviel Wasser (5-10 mL) versetzt, daß der zunächst ausfallende weiße Niederschlag wieder in Lösung geht. Nach Abziehen des Solvens wird der Rückstand zwischen je 100 mL Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit 50 mL Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Kieselgel 60, Füllhöhe 20 cm, Durchmesser 4 cm). Zunächst eluiert man mit Hexan/Ether (3:1) Kohlenwasserstoffverunreinigungen, sodann mit Ether/Methylenchlorid (1:1) die Acyllylide 70. Sie fallen nach Eindampfen des Eluats und Trocknung im Hochvakuum als gelbe Festsubstanzen oder rotgelbe, durchsichtige Öle an. Wo möglich, wurde aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

3.10.1. Propionylmethylentriphenylphosphoran 70a [79]

2.18 g (20 mmol) Ethylbromid 68a und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 4.69 g (14.1 mmol) (94 %) 70a. Smp. 223°C (Smp. Lit. [79] 221-222°C). - IR (KBr): 1530 ($\nu(\text{C}=\text{O})$) cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.2 (t, J = 8Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 2.4 (qua., J = 8Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-$), 3.7 (m; 1H, $\text{P}=\text{CH}-(\text{CO})-$), 7.0-8.1 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 332 (M^+), 303 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{OP}$ (332.29)	Ber. C	79.50	H	6.37
	Gef. C	78.63	H	6.21

3.10.2. Pentanoylmethylentriphenylphosphoran 70b [80]

2.74 g (20 mmol) Butylbromid 68b und 4.5 g (15 mmol) 48

ergeben 6.14 g (14.3 mmol) (95 %) 70b. Zähes, rotgelbes Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(\text{C}=\text{O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 1.2-1.9 (m; 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 2.3 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-$), 3.7 (m; 1H, $\text{P}=\text{CH}-(\text{CO})-$), 7.0-8.0 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$).

3.10.3. 2-Methyl-Pentanoylmethylentriphenylphosphoran 70c

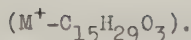
3.02 g (20 mmol) 2-Pentylbromid 68c und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 4.33 g (11.6 mmol) (77 %) 70c. Zähes, rötliches Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(\text{C}=\text{O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.6-1.7 (m; 10H, $-(\text{CH}_2)_2-$, 2 $-\text{CH}_3$), 2.3-2.8 (m; 1H, $-\text{CH}-(\text{CO})$), 3.8 (m; 1H, $\text{P}=\text{CH}-(\text{CO})-$), 7.1-8.1 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303 ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_{11}$).

3.10.4. 10-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)decanoylmethylentriphenylphosphoran 70d

6.15 g (20 mmol) 9-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)nonylbromid 68d und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 5.17 g (9.75 mmol) (65 %) 70d. Zähes, rotes Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(\text{CO})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9-2.0 (m; 20H, 10 $-\text{CH}_2-$), 2.35 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-$), 3.15-4.15 (m; 5H, 2 CH_2-O , $\text{P}=\text{CH}-(\text{CO})-$), 4.6 (br., s; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 7.0-8.1 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303 ($\text{M}^+-\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3$).

3.10.5. 11-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)undecanoylmethylentriphenylphosphoran 70e

6.43 g (20 mmol) 10-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)decylbromid 68e und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 4.98 g (9.15 mmol) (61 %) 70e. Zähes, dunkelrotes Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(\text{C}=\text{O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.0-2.0 (m; 22H, 11 $-\text{CH}_2-$), 2.33 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-$), 3.25-4.1 (m; 5H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{P}=\text{CH}-(\text{CO})-$), 4.6 (br., s; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 7.0-8.0 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303



3.10.6. 10-(2',5'-Dioxoyl)decanoylmethylentriphenylphosphoran 70f

5.30 g (20 mmol) 2-(8'-Bromooctyl)-dioxolan-1,3 68f und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 3.66 g (7.5 mmol) (50 %) 70f. Zähes, dunkelrotes Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(C=O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.0-2.1 (m; 14H, $-(CH_2)_7-$), 2.35 (t, J = 7Hz; 2H, $-CH_2-(CO)-$), 3.95 (m; 4H, $-O-(CH_2)_2-O-$), 4.90 (t, J = 4Hz; 1H, $-O-\dot{C}H-O-$), 7.0-8.1 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303 ($M^+-C_{11}H_{21}O_2$).

3.10.7. 11-(2',5'-Dioxoyl)undecanoylmethylentriphenylphosphoran 70g

5.58 g (20 mmol) 2-(9'-Bromnonyl)-dioxolan-1,3 68g und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 4.0 g (7.95 mmol) (53 %) 70g. Zähes, tiefrotes Öl. - IR (100 % Film): 1530 ($\nu(C=O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.0-2.0 (m; 16H, $-(CH_2)_8-$), 2.35 (t, J = 7Hz; 2H, $-CH_2-(CO)-$), 3.95 (m; 4H, $-O-(CH_2)_2-O-$), 4.90 (t, J = 4Hz; 1H, $-O-\dot{C}H-O-$), 7.0-8.0 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 303 ($M^+-C_{12}H_{23}O_2$).

3.10.8. 2-Methyl-Prop-2-enoylmethylentriphenylphosphoran 70h

2.42 g (20 mmol) 2-Brompropen 68h und 4.5 g (15 mmol) 48 ergeben 6.54 g (13.8 mmol) (92 %) 70h. Gelbliche Kristalle. Smp. 148°C. - IR (KBr): 1500 ($\nu(C=O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (s; 3H, $-CH_3$), 5.15 (d, J = 2Hz; 1H, Olefin-H), 5.85 (d, J = 2Hz; 1H, Olefin-H), 7.0-8.1 (m; 15H, Aromaten-H). - MS (70 eV): m/e = 344 (M^+), 303 ($M^+-C_3H_5$).

$C_{23}H_{21}OP$ (344.40)

Ber. C 80.31

H 6.15

Gef. C 79.83

H 6.19

3.11. Darstellung von (E)-4.-Pentadecenon-3 72

Man setzt 1.48 mL (2.16 g, 20 mmol) Ethylbromid 68a mit 0.49 g (20 mmol) Magnesiumspänen und 6.04 g (20 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 nach Vorschrift 3.10. um. In die so erhaltene tiefrote Lösung gibt man 3.71 mL (3.06 g, 18 mmol) Undecanal 71 (wobei diese weitgehend entfärbt wird) und erhitzt 2 h am Rückfluß, wobei sich ein voluminöser weißer Niederschlag bildet. Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch einmal mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und zieht das Solvens am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird mehrmals mit Hexan/Ether (3:1) ausgekocht und die vereinigten Extrakte über eine Kieselgelsäule (ca. 20 g Kieselgel 60) vom gelösten Triphenylphosphanoxid befreit. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand durch Destillation im Kugelrohr gereinigt.

Ausbeute: 2.73 g (61 %). Farbloses Öl. Sdp. 87-91°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

IR (100 % Film): 3015 und 2920 und 2900 ($\nu(\text{C-H})$), 1690 ($\nu(\text{C=O})$), 1630 ($\nu(\text{C=C})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9-2.4 (m; 24H, $-(\text{CH}_2)_9-$, 2 $-\text{CH}_3$), 2.60 (qua., $J = 7\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 6.15 (dt, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{a\text{CH}} = 1\text{Hz}$; 1H^a , $\text{C}=\text{CH}^a-\text{CO}-$), 6.93 (dt, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{b\text{CH}} = 6\text{Hz}$; 1H^b , $-\text{CH}^b=\text{C}-\text{CO}-$). - MS (70 eV): m/e = 224 (M^+), 195 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$ (224.39)	Ber. C	80.29	H	12.58
	Gef. C	80.93	H	12.47

3.12. Mehrkomponentensynthese (E)- α,β -ungesättigter Ester 76 und 78

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 10 mmol Alkohol 75, 10 mmol Aldehyd 74 und 10 mmol (3.02 g) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 in 100 mL wasserfreiem Toluol wird unter Schutzgasatmosphäre 12 h lang am Rückfluß er-

hitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels filtriert man den Rückstand zur Abtrennung von Triphenylphosphanoxid mit ca. 200 mL Hexan/Ether (1:1) über ca. 20 g Kieselgel 60. Das Eluat wird eingedampft und der verbleibende Rückstand destillativ gereinigt.

3.12.1. (E)-2.-Heptensäurehexylester 76a

0.86 g (10 mmol) Valeraldehyd 74a, 1.02 g (10 mmol) 1-Hexanol 75a und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 2.0 g (9.4 mmol) (94 %) 76a. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 70°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 2940, 2910 und 2840 ($\nu(\text{C-H})$), 1710 ($\nu(\text{C=O})$), 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1450, 1160 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.67-1.17 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.19-1.90 (m; 12H, 6 $-\text{CH}_2-$), 2.00-2.42 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.17 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CO})-$), 5.83 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{aCH}}$ = 1Hz; 1H^{a} , $-\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{bCH}}$ = 7Hz; 1H^{b} , $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70 eV): m/e = 212 (M^+), 183 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 169 ($\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$), 155 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 130 ($\text{M}^+-\text{HC}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (212.33)	Ber. C	73.05	H	11.39
	Gef. C	73.03	H	11.16

3.12.2. (E)-2.-Heptensäurebutylester 76b [138]

0.86 g (10 mmol) Valeraldehyd 74a, 0.74 g (10 mmol) 1-Butanol 75b und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.70 g (9.2 mmol) (92 %) 76b. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 60°C/0.01 Torr (Sdp. Lit. [138] 74-78°C/15 Torr). - IR (100 % Film): 2950 und 2910 ($\nu(\text{C-H})$), 1710 ($\nu(\text{C=O})$), 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1450, 1160 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.65-1.10 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.20-1.90 (m; 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 2.00-2.45 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.17 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.83 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{aCH}}$ = 1Hz; 1H^{a} , $\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ =

16Hz, $J_{\text{bCH}} = 7\text{Hz}$; 1H^{b} , $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70 eV): $m/e = 184 (\text{M}^+)$, $141 (\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7)$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.28)	Ber.	C	71.70	H	10.94
	Gef.	C	72.00	H	10.81

3.12.3. (E)-2.-Heptensäureisopropylester 76c

0.86 g (10 mmol) Valeraldehyd 74a, 0.60 g (10 mmol) Isopropanol 75c und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.53 g (9 mmol) (90 %) 76c. Farblose Flüssigkeit. Sdp. $30^\circ\text{C}/0.01$ Torr. - IR (100 % Film): 2940 und 2910 und 2840 ($\nu(\text{C}-\text{H})$), 1710 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1640 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1450, 1160 ($\nu(\text{C}-\text{O})$) cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $J = 6\text{Hz}$; 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.25 (d, $J_{\text{ab}} = 6\text{Hz}$; 6H^{a} , $2 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-$), 1.20-1.60 (m; 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 1.90-2.43 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{COO}-$), 5.08 (sept., $J_{\text{ab}} = 6\text{Hz}$; 1H^{b} , $\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), 5.83 (dt, $J_{\text{cd}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{cCH}} = 1\text{Hz}$; 1H^{c} , $\text{C}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $J_{\text{cd}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{dCH}} = 7\text{Hz}$; 1H^{d} , $-\text{CH}^{\text{d}}=\text{C}-\text{COO}-$). -

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.25)	Ber.	C	70.55	H	10.66
	Gef.	C	70.31	H	10.51

3.12.4. (S)-(+)-(E)-2.-Heptensäure-(2'-Methyl)-butylester 76d

0.86 g (10 mmol) Valeraldehyd 74a, 0.88 g (10 mmol) (S)-(-)-2-Methyl-1-butanol 75d und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.78 g (9 mmol) (90 %) 76d. Farblose Flüssigkeit. Sdp. $61^\circ\text{C}/0.01$ Torr. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.24^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH). - IR (100 % Film): 2940 und 2860 ($\nu(\text{C}-\text{H})$), 1715 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1645 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1460, 1170 ($\nu(\text{C}-\text{O})$) cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.70$ -1.17 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 1.19-1.82 (m; 7H, 3 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$), 2.00-2.45 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.05 (d, $J = 6\text{Hz}$; 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.84 (dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{aCH}} = 1\text{Hz}$; 1H^{a} , $\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{bCH}} = 7\text{Hz}$; 1H^{b} , $\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}$). - MS (70 eV): $m/e = 198 (\text{M}^+)$, $183 (\text{M}^+-\text{CH}_3)$, $169 (\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5)$, $141 (\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9)$.

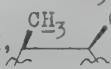
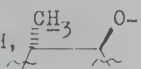
$C_{12}H_{22}O_2$ (198.31)	Ber. C	72.68	H	11.18
	Gef. C	72.63	H	11.10

3.12.5. (-)-(E)-2.-Hexensäurementhylester 76e

0.72 g (10 mmol) Butyraldehyd 74e, 1.56 g (10 mmol) (-)-Menthol 75e und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 2.04 g (8.1 mmol) (81 %) 76e. Farblose Flüssigkeit. Sdp. $92^{\circ}C/0.01$ Torr. $[\alpha]_D^{25} = -66.8^{\circ}$ ($c = 1.01$, EtOH). - IR (100 % Film): 2940 und 2850 ($\nu(C-H)$), 1710 ($\nu(C=O)$), 1645 ($\nu(C=C)$), 1455, 1175 ($\nu(C-O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.50-1.13$ (m; 12H, 4 $-CH_2-$), 1.15-1.83 (m; 11H, 4 $-CH_2-$, 3 $-CH-$), 1.90-2.30 (m; 2H, $-CH_2-C=C-COO-$), 4.77 (m; 1H, $-CH-O-CO-$), 5.83 (dt, $J_{ab} = 16Hz$, $J_{aCH} = 1Hz$; $1H^a$, $C=CH^a-COO-$), 7.03 (dt, $J_{ab} = 16Hz$, $J_{bCH} = 7Hz$; $1H^b$, $C=CH^b-COO-$). - MS (70 eV): $m/e = 252$ (M^+), 237 (M^+-CH_3), 209 ($M^+-C_3H_7$).

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.40)	Ber. C	76.14	H	11.18
	Gef. C	76.18	H	11.22

3.12.6. [3R] -(+)-4,4-Dimethyl,3-((E)-2'-Hexenoyl-oxy),2-Oxo-oxolan 76f

0.72 g (10 mmol) Butyraldehyd 74e, 1.30 g (10 mmol) R-(-)-Pantolacton 75f und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.24 g (5.5 mmol) (55 %) 76f. Farblose, viskose Flüssigkeit. Sdp. $110^{\circ}C/0.01$ Torr. $[\alpha]_D^{25} = +10.57^{\circ}$ ($c = 0.21$, EtOH). - IR (100 % Film): 2975 und 2940 und 2885 ($\nu(C-H)$), 1795 und 1730 ($\nu(C=O)$), 1655 ($\nu(C=C)$), 1470, 1380, 1260 und 1170 und 1125 und 1090 ($\nu(C-O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7Hz$; 3H, $-CH_2-CH_3$), 1.13 (s; 3H, ) , 1.23 (s, 3H, ) , 1.52 (sex., $J = 7Hz$; 2H, $-CH_2-CH_3$), 2.25 (m; 2H, $-CH_2-C=C-$), 4.08 (s; 2H, $-O-CH_2-\overset{!}{C}-$), 5.46 (s; 1H, $-C-CH \begin{smallmatrix} O-CO- \\ O-COO- \end{smallmatrix}$), 5.83 (dt, $J_{ab} = 16 Hz$, $J_{aCH} = 1Hz$; $1H^a$, $C=CH^a-COO-$), 7.03 (dt,

$\underline{J}_{ab} = 16\text{Hz}$, $\underline{J}_{bCH} = 7\text{Hz}$; $1H^b$, $-\underline{CH}^b=C-COO-$). - MS (70 eV):
 $m/e = 226 (M^+)$, $208 (M^+-H_2O)$, $198 (M^+-CO)$, $193 (M^+-$
 $(H_2O+CH_3))$.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.27)	Ber. C	63.70	H	8.02
	Gef. C	63.71	H	8.02

3.12.7. (E)-2.-Hexensäure-(1'-propylbutyl)ester 76g

0.72 g (10 mmol) Butyraldehyd 74e, 1.16 g (10 mmol) 4-Hep-
 tanol 75g und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.93 g (9.1 mmol)
 (91 %) 76g. Farblose Flüssigkeit. Sdp. $41^\circ\text{C}/0.01$ Torr. -
 - IR (100 % Film): 2940 und 2910 und 2835 ($\nu(C-H)$), 1710
 ($\nu(C=O)$), 1645 ($\nu(C=C)$), 1460, 1160 ($\nu(C-O)$) cm^{-1} . -
 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (t, $\underline{J} = 6\text{Hz}$; 9H, 3 H_3C-CH_2-), 1.23-
 1.73 (m; 10H, 5 $-\underline{CH}_2-$), 2.13 (m; 2H, $-\underline{CH}_2-C=C-$), 5.00
 (qui., $\underline{J} = 6\text{Hz}$; 1H, $-O-\underline{CH}-$), 5.83 (dt, $\underline{J}_{ab} = 16\text{Hz}$, $\underline{J}_{aCH} = 1\text{Hz}$;
 $1H^a$, $C=\underline{CH}^a-COO-$), 7.03 (dt, $\underline{J}_{ab} = 16\text{Hz}$, $\underline{J}_{bCH} = 7\text{Hz}$; $1H^b$,
 $-\underline{CH}^b=C-COO-$).

$C_{13}H_{24}O_2$ (212.33)	Ber. C	73.54	H	11.39
	Gef. C	73.41	H	11.47

3.12.8. (E)-2.-Pentensäurementhylester 76h

0.58 g (10 mmol) Propanal 74g, 1.56 g (10 mmol) (-)-Men-
 thol 75e und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 2.19 g (8.6
 mmol) (86 %) rohes 76h. Gelbliche Flüssigkeit. Das Roh-
 produkt wurde nicht weiter gereinigt, sondern weiter zum
 Alkohol 101c oxidiert. - 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.50$ -1.12
 (m; 12H, 4 $-\underline{CH}_3$), 1.17-1.85 (m; 9H, 3 $-\underline{CH}_2-$, 3 $-\underline{CH}-$);
 1.90-2.30 (m; 2H, $-\underline{CH}_2-C=C-$), 4.75 (m; 1H, $>\underline{CH}-O-CO-$),
 5.83 (dt, $\underline{J}_{ab} = 16\text{Hz}$, $\underline{J}_{aCH} = 1\text{Hz}$; $1H^a$, $C=\underline{CH}^a-COO-$), 7.03
 (dt, $\underline{J}_{ab} = 16\text{Hz}$, $\underline{J}_{bCH} = 7\text{Hz}$; $1H^b$, $-\underline{CH}^b=C-COO-$).

3.12.9. (E)-2.,(E)-4.-Hexadien-1,6-disäure-
dibutylester 78a

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.12. verwendet man THF als Lösungsmittel, da sich trimeres Glyoxaldihydrat 77 nicht merklich in Toluol löst. 0.70 g (3.33 mmol) trimeres Glyoxaldihydrat 77, 1.48 g (20 mmol) 1-Butanol 75b und 6.04 g (20 mmol) 48 ergeben 2.03 g (8 mmol) (80 %) 78a. Lange weiße Nadeln aus Petrol-ether. Smp. 34-35°C. Sdp. 72-75°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (KBr): 3050 ($\nu(\text{C-H})$), 2940 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1710 ($\nu(\text{C=O})$), 1610 ($\nu(\text{C=C})$), 1470, 1240 und 1150 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 (t, $\underline{\text{J}}$ = 6Hz; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.13-2.00 (m; 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 4.23 (t, $\underline{\text{J}}$ = 6Hz; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), AA'BB'-Signal, AA'-Teilspektrum: $\delta_{\text{A}} = \delta_{\text{A}'} = 6.10$ ($\underline{\text{J}}_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$, $\underline{\text{J}}_{\text{AB}'} = -0.8\text{Hz}$, $\underline{\text{J}}_{\text{AA}'} = 0.8\text{Hz}$; 2H, $-\text{OOC}-\text{CH}^{\text{A}}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}^{\text{A}'}-\text{COO}-$), BB'-Teilspektrum: $\delta_{\text{B}} = \delta_{\text{B}'} = 7.20$ ($\underline{\text{J}}_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$, $\underline{\text{J}}_{\text{AB}'} = 11\text{Hz}$, $\underline{\text{J}}_{\text{A'B}} = -0.8\text{Hz}$; 2H, $-\text{OOC}-\text{C}=\text{CH}^{\text{B}}-\text{CH}^{\text{B}'}-\text{C}-\text{COO}$). - MS (70 eV): m/e = 254 (M^+), 199 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7$), 181 (199- H_2O), 153 (181-CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (254.32)	Ber. C	66.12	H	8.72
	Gef. C	66.49	H	8.80

3.12.10. (-)-(E)-2.,(E)-4.-Hexadien-1,6-disäure-
dimenthyylester 78b

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.12. verwendet man THF als Lösungsmittel, da sich trimeres Glyoxaldihydrat 77 nicht merklich in Toluol löst. 0.70 g (3.33 mmol) trimeres Glyoxaldihydrat 77, 3.12 g (20 mmol) (-)-Menthol 75e und 6.04 g (20 mmol) 48 ergeben 3.35 g (8.0 mmol) (80 %) 78b. Weiße flauschige Nadeln aus Hexan. Smp. 166°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -83.0^\circ$ (c = 0.5, CHCl_3). - IR (KBr): 3060 ($\nu(\text{C-H})$), 2945 und 2920 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1695 ($\nu(\text{C=O})$), 1610 ($\nu(\text{C=C})$), 1470, 1460, 1450, 1310, 1250 und 1165 ($\nu(\text{C-O})$), 1025, 1015, 980, 865 cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $\underline{J} = 8\text{Hz}$; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_3$),

0.90 (d, $\underline{J} = 8\text{Hz}$; 12H, 4 $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.05-2.33 (m; 18H, 6 $-\text{CH}'$, 6 $-\text{CH}_2-$), 4.87 (m; 2H, 2 $\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), AA'BB'-Signal, AA'-Teilspektrum: $\delta_{\text{A}} = \delta_{\text{A}'} = 6.10$ ($\underline{J}_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$, $\underline{J}_{\text{AB}'} =$

-0.8Hz , $\underline{J}_{\text{AA}'} = 0.8\text{Hz}$; 2H, $-\text{OOC}-\text{CH}^{\text{A}}=\text{C}=\text{CH}^{\text{A}'}-\text{COO}-$),

BB'-Teilspektrum: $\delta_{\text{B}} = \delta_{\text{B}'} = 7.20$ ($\underline{J}_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$, $\underline{J}_{\text{BB}'} = 11\text{Hz}$,

$\underline{J}_{\text{A'B}'} = -0.8\text{Hz}$; 2H, $-\text{OOC}-\text{C}=\text{CH}^{\text{B}}-\text{CH}^{\text{B}'}=\text{C}-\text{COO}-$). -

MS (70eV): $m/e = 418$ (M^+), 403 (M^+-CH_3), 280 ($\text{M}^+-\text{Menthyl}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (418.62)	Ber. C	74.60	H	10.11
	Gef. C	74.12	H	10.13

3.13. Direktcyclisierung von ω -Hydroxyaldehyden 79 zu (E) α, β -ungesättigten Lactonen 60

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer siedenden Lösung von 3.02 g (10 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 in ca. 200 mL absolutem Xylol tropft man unter Schutzgasatmosphäre und gutem Rühren langsam 100 mL einer ca. 0.1 M Lösung des entsprechenden ω -Hydroxyaldehyds 79 in Xylol. Sodann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mehrfach mit Hexan/Ether (3:1) ausgekocht und die vereinigten Extrakte zur Abtrennung von Triphenylphosphanoxid über ca. 20 g Kieselgel 60 filtriert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand durch Vakuumdestillation gereinigt.

3.13.1. Synthese von (E)-2.-11-Undecenolid 60a

3.13.1.1. Darstellung von 2-(8'-Hydroxyoctyl)-dioxolan-1,3 ^[74]

Eine Mischung aus 1.68 g (30 mmol) Kaliumhydroxid, 10 mL Wasser und 20 mL Ethanol wird mit 3.66 g (15 mmol) 2-(8'-Acetoxyoctyl)-dioxolan-1,3 (vgl. 3.8.4.) versetzt und 5 h

lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach destilliert man das Solvens am Rotationsverdampfer ab, nimmt den Rückstand mit Ether auf, wäscht mit Wasser neutral und trocknet die etherische Lösung über Magnesiumsulfat. Sodann wird durch fraktionierte Destillation gereinigt.

Ausbeute: 2.67 g (13.2 mmol) (88 %). Viskose Flüssigkeit. Sdp. 115-119°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3340 ($\nu(\text{O-H})$), 2905 und 2820 ($\nu(\text{C-H})$), 1460, 1410, 1130 und 1040 (br.) und 950 (br.) ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.17-1.86 (m; 14H, $-(\text{CH}_2)_7-$), 3.67 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.70 (s; 1H, $-\text{O}-\underline{\text{H}}$), 3.92 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.88 (t, $\underline{J}$ = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (202.29)	Ber. C 65.31	H 10.96
	Gef. C 65.18	H 11.03

3.13.1.2. Darstellung von 9-Hydroxynonanal 79a

Zu einer Mischung aus 10 mL Wasser, 10 mL 0.1 N HCl und 30 mL Aceton gibt man 2.67 g (13.2 mmol) 2-(8'-Hydroxy-octyl)-dioxolan-1,3. Man rührt 24 h lang bei 30°C, zieht sodann das Solvens weitgehend am Rotationsverdampfer ab, versetzt den Rückstand mit 100 mL Ether, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene rohe 9-Hydroxynonanal 79a wird ohne weitere Reinigung in Form einer 0.1 molaren xylo-lischen Lösung für die nachfolgende Cyclisierung (vgl. 3. 13.) verwendet. Rohausbeute: 2.13 g (12.5 mmol) (95 %). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.20-1.88 (m; 12H, $-(\text{CH}_2)_6-$), 2.03 (s; 1H, $-\text{O}-\underline{\text{H}}$), 2.43 (dt, $\underline{J}_{\text{aCH}} = 7\text{Hz}$, $\underline{J}_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 2H^a, $-\text{CH}_2^{\text{a}}-\text{CHO}$), 3.67 (t, $\underline{J} = 7\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 9.83 (t, $\underline{J}_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 1H^b, $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{O}$).

3.13.1.3. Cyclisierung zu (E)-2.-11-Undecenolid 60a [74] [75]

1.70 g (10 mmol) 9-Hydroxynonanal 79a und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.18 g (6.5 mmol) (65 %) 60a. Farblose, süßlich-herb riechende Flüssigkeit. Sdp. 58°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 2920 und 2840 ($\nu(\text{C-H})$), 1720 und 1710

($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1640 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1450, 1240 ($\nu(\text{C}-\text{O})$) cm^{-1} . -
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13-1.90 (m; 12H, $-(\text{CH}_2)_6-$), 2.10-
 2.50 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.33 (t, $\underline{J}$ = 5Hz; 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$),
 5.88 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{aCH}}$ = 1Hz; 1H^a, $-\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.04
 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{bCH}}$ = 8Hz; 1H^b, $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70eV):
 m/e = 182 (M^+), 164 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 154 (M^+-CO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (182.16)	Ber. C	72.53	H	9.89
	Gef. C	72.38	H	9.84

3.12.2. Synthese von (E)-2.-13-Tridecenolid 60b

3.13.2.1. Darstellung von 2-(10'-Hydroxydecyl)- -dioxolan-1,3 ^[139]

Zu 10.6 g (50 mmol) 2-(9'-Decenyl)-dioxolan-1,3 (vgl. 3.8. 7.) in 50 mL absolutem THF tropft man langsam unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung eine Lösung von 6.1 g (50 mmol) 9-BBN in 75 mL absolutem THF. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach erneuter Eiskühlung bei 0°C vorsichtig mit 10 mL 6 N NaOH-Lösung und 20 mL einer 30 proz. Perhydraulösung versetzt. Anschließend erwärmt man noch 1 h auf 50°C damit die Oxidation vollständig verläuft. Das Solvens wird daraufhin abgezogen, der Rückstand mit Ether extrahiert, die Etherphase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen erhält man durch fraktionierte Destillation 9.44 g (41 mmol) (82 %) 2-(10'-Hydroxydecyl)-dioxolan-1,3. Sdp. 118-120°C/0.01 Torr. (Sdp. Lit. ^[139] 120-122°C/0.01 Torr). Smp. 29°C (aus Pentan). (Smp. Lit. ^[139] 28-29°C).

3.13.2.2. Darstellung von 11-Hydroxyundecanal 79b

Eine Mischung aus 10 mL Wasser, 10 mL 0.1 N HCl, 30 mL Aceton und 3.45 g (15 mmol) 2-(10'-Hydroxydecyl)-dioxolan-1,3 wird 24 h lang bei 30°C gerührt. Man zieht das Solvens weitgehend am Rotationsverdampfer ab, nimmt den verbleibenden Rückstand mit 100 mL Ether auf, wäscht die so erhalte-

ne etherische Lösung mit Wasser neutral und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende rohe 11-Hydroxyundecanal 79b wird ohne weitere Reinigung in Form einer 0.1 molaren xylolischen Lösung für die nachfolgende Cyclisierung verwendet (vgl. 3.13.). Rohausbeute: 2.57 g (13.8 mmol) (92 %). -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18-1.87 (m; 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$), 2.12 (s; 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 2.43 (dt, $J_{\text{aCH}} = 7\text{Hz}$, $J_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 2H^{a} , $-\text{CH}_2^{\text{a}}-\text{CHO}$), 3.66 (t, $J = 7\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 9.83 (t, $J_{\text{ab}} = 1\text{Hz}$; 1H^{b} , $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{O}$).

3.13.2.3. Cyclisierung zu (E)-2.-13-Tridecenolid 60b ^[74]

1.86 g (10 mmol) 11-Hydroxyundecanal 79b und 3.02 g (10 mmol) 48 ergeben 1.37 g (6.5 mmol) (65 %) 60b. Farblose, weihrauchartig riechende Flüssigkeit. Sdp. $78.5^\circ\text{C}/0.02$ Torr. - IR (100 % Film): 2920 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1715 und 1710 ($\nu(\text{C=O})$), 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1450, 1245 und 1150 und 1035 ($\nu(\text{C-O})$), 980 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13-1.90 (m; 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$), 2.10-2.48 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.27 (t, $J = 5.5\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.82 (dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{aCH}} = 1\text{Hz}$; 1H^{a} , $\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.05 (dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{bCH}} = 8\text{Hz}$; 1H^{b} , $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70eV): $m/e = 210$ (M^+), 192 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 182 (M^+-CO), 150 (M^+-HOAc).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210.32)	Ber. C	74.24	H	10.54
	Gef. C	74.59	H	10.26

3.14. Vierkomponentensynthese von Diels - Alder-(E) α, β -ungesättigter Ester

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Mischung von 3.02 g (10 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran 48, 10 mmol Aldehyd 74, 10 mmol Alkohol 75 und 10 mmol eines elektronenreichen 1,3-Diens wird in einem abgeschmolzenen Bombenrohr bei 120°C 12 h bis 24 h lang erwärmt. Nach Abkühlung wird der Ansatz mehrfach mit Hexan/Ether (3:1) extrahiert und die vereinigten Extrakte dann zur Abtrennung

von Triphenylphosphanoxid über ca. 20 g Kieselgel 60 filtriert. Nach Eindampfen des Eluats reinigt man den Rückstand durch Destillation.

Hinweis: Bei Einsatz thermisch leicht dimerisierender 1,3-Diene wie etwa Cyclopentadien, empfiehlt sich der Zusatz weniger mg Hydrochinon zur Stabilisierung des Monomeren.

3.14.1. trans-5-Butyl,4-carbobutoxy-1,2-dimethyl-
cyclohexen-1 83

Reaktionszeit 12 h. 3.02 g (10 mmol) 48, 0.74 g (10 mmol) 1-Butanol 75b, 0.86 g (10 mmol) Valeraldehyd 74a und 0.82 g (10 mmol) 2,3-Dimethyl-butadien-1,3 82 ergeben 1.36 g (5.1 mmol) (51 %) 83. Viskose Flüssigkeit. Sdp. 101°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 2960 und 2935 und 2880 ($\nu(\text{C-H})$), 1730 ($\nu(\text{C=O})$), 1650 ($\nu(\text{C=C})$), 1470. 1250 und 1165 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . $^{-1}\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (t, $\underline{\text{J}}$ = 5 Hz; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.13-2.00 (m; 11H, 5 $-(\text{CH}_2)$, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 1.63 (s; 6H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-$), 2.05-2.57 (m; 5H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $\text{CH}-\text{COO}-$), 4.19 (t, $\underline{\text{J}}$ = 6 Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$). - MS (70 eV): m/e = 266 (M^+), 252 (M^+-CH_2), 209 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266.43)	Ber. C	76.64	H	11.35
	Gef. C	76.71	H	11.07

3.14.2. trans-5-Carbo-(1'-propylbutoxy),6-Propyl-
-bicyclo [2.2.1] hept-2-en 85a

Reaktionszeit 24 h. 3.02 g (10 mmol) 48, 1.16 g (10 mmol) 4-Heptanol 75g, 0.72 g (10 mmol) Butyraldehyd 74e und 0.66 g (10 mmol) frisch destillierten Cyclopentadiens 84 ergeben 1.53 g (5.5 mmol) (55 %) 85a. Viskose Flüssigkeit. Sdp. 90°C/0.01 Torr. - (77:23)-Diastereoisomeren-gemisch (gaschromatographisch bestimmt auf Gaschromatograph Sigma 1 mit Kapillarsäule SE 54, vgl. Vorbemerkungen). - IR (100 % Film): 3070 ($\nu(\text{C-H})$), 2980 und 2930 und 2870 ($\nu(\text{C-H})$), 1725 ($\nu(\text{C=})$), 1470, 1380, 1340, 1245, 1180 und 1160 und 1130 ($\nu(\text{C-O})$), 1010, 940 cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.60\text{--}1.10$ (m; 10H, 3 $-\text{CH}_3$, , ),
 $1.12\text{--}2.00$ (m; 13H, 6 $-\text{CH}_2-$, , ), $2.12\text{--}2.70$ (m; 2H,
 $\text{COO}-$), $2.72\text{--}3.23$ (m; 2H,  COO),

4.77-5.23 (m; 1H, CH-O-CO-), 5.92-6.57 (m; 2H, 2 $-\text{CH=C-}$).
- MS (70eV): m/e = 278 (M^+), 213 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$, aus Retro-Diels-Alder), 115 ($213 - \text{C}_7\text{H}_{14}$).

$C_{18}H_{30}O_2$ (278.44)	Ber.	C	77.64	H	10.85
	Gef.	C	77.10	H	10.76

3.14.3. (-)-trans-5-Carbomenthyloxy, 6-Ethyl-
bicyclo[2.2.1] hept-2-en 85b

Reaktionszeit 24 h. 3.02 g (10 mmol) 48, 1.56 g (10 mmol) (-)-Menthol 75e, 0.58 g (10 mmol) Propanal 74g und 0.66 g (10 mmol) frisch destillierten Cyclopentadiens 84 ergeben 1.77 g (5.8 mmol) (58 %) 85b. Farblose, viskose Flüssigkeit. Sdp. 110°C/0.01 Torr. - $[\alpha]_D^{25} = -53.8^\circ$ (c = 1.16, CHCl₃). - 80/20-Diastereoisomergemisch (bestimmt auf GC/MS-Kombination Finnigan 3200 E, vgl. Vorbemerkungen). - IR (100 % Film): 3070 (ν (=C-H)), 2960 und 2930 und 2875 (ν (C-H)), 1725 (ν (C=O)), 1460, 1370, 1335, 1250 und 1180 und 1160 (ν (C-O)), 1020, 720 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60-1.10 (m; 4H, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-$, , 0.80 (d, $\underline{J}$ = 8Hz; 3H, ) , 0.90 (d, $\underline{J}$ = 8Hz; 6H, ) , 1.10-2.70 (m; 14H, 3 $-\dot{\text{C}}\text{H}-$,

4 $-\text{CH}_2-$, , 2.72-3.23 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}$), .

4.43-5.00 (m; 1H, >CH-O-CO-), 5.98-6.63 (m; 2H, 2 C=CH-).
 - MS (70eV): m/e = 304 (M^+), 239 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$, aus Retro-
-Diels-Alder), 166 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{18}$), 149 (166-OH), 139, 138,
 123 (138- CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (304.47)	Ber. C	78.89	H	10.60
	Gef. C	78.50	H	10.82

3.15. Diels - Alder - Reaktion (E)- α , β -unge-
sättigter Macrolide

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Mischung von 10 mmol
 (E)- α , β -ungesättigtem Macrolid 60 und 10 mmol eines
 elektronenreichen 1,3-Diens wird mit einer Spatelspitze
 Hydrochinon versetzt, in eine Glasampulle abgeschmolzen
 und im Bombenrohr 8 h lang auf 120°C erhitzt. Sodann läßt
 man abkühlen und unterwirft das Rohprodukt einer Vakuum-
 destillation.

3.15.1. trans-14,15-Dimethyl,2-Oxo,3-Oxa-bicyclo-
[10.4.0.0] hexadec-14-en 86

1.82 g (10 mmol) (E)-2.-11-Undecenolid 60a und 0.82 g
 (10 mmol) 2,3-Dimethylbutadien-1,3 82 ergeben 1.80 g
 (6.8 mmol) (68 %) 86. Weißer Feststoff. Sdp. 91°C/0.01
 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Smp. 52-54°C. -
 IR (KBr): 2910 und 2830 ($\nu(\text{C-H})$), 1725 ($\nu(\text{C=O})$), 1645
 ($\nu(\text{C=C})$), 1230 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.26-
 2.00 (m; 15H, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$), 1.60 (s; 6H,
 2 $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.05-2.59 (m; 5H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, >CH-COO-),
 4.22 (t, J = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O-CO-}$). - MS (70eV): m/e =
 264 (M^+), 236 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 219 (236-OH), 122 ($\text{C}_9\text{H}_{14}^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (264.41)	Ber. C	77.22	H	10.68
	Gef. C	76.96	H	10.73

3.15.2. trans-16,17-Dimethyl,2-Oxo,3-Oxa-bicyclo-
[12.4.0.] octadec-16-en 87

2.10 g (10 mmol) (E)-2.-13-Tridecenolid 60b und 0.82 g (10 mmol) 2,3-Dimethylbutadien-1,3 82 ergeben 1.75 g (6 mmol) (60 %) 87. Farbloses, zähes Öl. Sdp. 107-110°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2915 und 2820 ($\nu(\text{C-H})$), 1725 ($\nu(\text{C=O})$), 1645 ($\nu(\text{C=C})$), 1470, 1450, 1230 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.25-2.00 (m; 19H, $-(\text{CH}_2)_9-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}^<$), 1.63 (s; 6H, 2 C=C- CH_3), 2.03-2.60 (m; 5H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, $\text{CH}-\text{COO}-$), 4.23 (t, $\text{J} = 6\text{Hz}$; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$). - MS (70eV): $m/e = 292$ (M^+), 264 (M^+-CO), 247 (264-CH), 246 (247-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (292.46)	Ber. C	78.03	H	10.86
	Gef. C	78.17	H	10.89

3.16. Darstellung von δ -Oxo-(E)- α,β -ungesättigten
Estern 96 durch Oxidation mit Selen-dioxid 94

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 10 mmol (E)- α,β -ungesättigtem Ester 76 in etwa 100 mL wasserfreiem Dioxan wird unter Luftausschluß mit 1.55 g (14 mmol) Selen-dioxid 94 versetzt und 48 h lang am gelinden Rückfluß erhitzt. Sodann filtriert man vom ausgeschiedenen Selen über ca. 10 g Kieselgel 60 ab, dampft das Filtrat ein und reinigt den Rückstand destillativ oder chromatographisch.

3.16.1. 4-Oxo-(E)-2.-Heptensäurehexylester 96a

2.12 g (10 mmol) (E)-2.-Heptensäurehexylester 76a ergeben 2.01 g (8.9 mmol) (89 %) 96a. Gelbliche Flüssigkeit. Sdp. 92°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 2970 und 2940 und 2880 ($\nu(\text{C-H})$), 1725 und 1705 ($\nu(\text{C=O})$), 1695, 1470, 1305 bis 1270 und 1180 ($\nu(\text{C-O})$), 990 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =

0.73-1.07 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.19-2.06 (m; 10H, 5 $-\text{CH}_2-$), 2.63 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-\text{C}=\text{C}$), 4.20 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CO})-\text{C}=\text{C}$), AB-System: A-Teilspektrum: δ_A = 6.68 (d, $\underline{J}_{AB}$ = 16Hz; 1H^A , $-(\text{CO})-\text{C}=\text{CH}^A-\text{COO}$), B-Teilspektrum: δ_B = 7.06 (d, $\underline{J}_{AB}$ = 16Hz; 1H^B , $-(\text{CO})-\text{CH}^B=\text{C}-\text{COO}$). - MS (70eV): m/e = 226 (M^+), 198 (M^+-CO), 197 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 182 (M^+-CO_2).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226.32)	Ber. C	68.99	H	9.79
	Gef. C	68.89	H	9.62

3.16.2. 4-Oxo-(E)-2.-Heptensäurebutylester 96b

1.84 g (10 mmol) (E)-2.-Heptensäurebutylester 76b ergeben 1.78 g (9 mmol) (90 %) 96b. Farblose Flüssigkeit. Sdp. $76^\circ\text{C}/0.01$ Torr. - IR (100 % Film): 2970 und 2935 und 2870 ($\nu(\text{C-H})$), 1725 und 1705 ($\nu(\text{C=O})$), 1695, 1470, 1305 bis 1265, 1180 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.20-1.97 (m; 6H, 3 $-\text{CH}_2-$), 2.68 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})-\text{C}=\text{C}$), 4.23 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), AB-System, A-Teilspektrum: δ_A = 6.71 (d, $\underline{J}_{AB}$ = 16Hz; 1H^A , $-\text{C}=\text{CH}^A-\text{COO}-$), B-Teilspektrum: δ_B = 7.09 (d, $\underline{J}_{AB}$ = 16Hz; 1H^B , $-(\text{CO})-\text{CH}^B=\text{C}-$). -

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.26)	Ber. C	66.64	H	9.15
	Gef. C	66.44	H	9.07

3.16.3. (-)-4-Oxo-(E)-2.-Hexensäurementhylester 96c

2.52 g (10 mmol) (-)-(E)-2.-Hexensäurementhylester 76e ergeben 2.08 g (7.8 mmol) (78 %) 96c. Gelbliche Flüssigkeit. Sdp. $99^\circ\text{C}/0.02$ Torr. - $[\alpha]_D^{25}$ = -59.6° (c = 1.0, EtOH). - IR (100 % Film): 2950 und 2920 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1715 und 1700 ($\nu(\text{C=O})$), 1680, 1640, 1270 ($\nu(\text{C-O})$), 970 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.50-1.13 (m; 12H, 4 $-\text{CH}_3$), 1.20-2.23 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_2$, 3 $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 2.72 (qua., $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-(\text{CO})$), 4.83 (m; 1H, $-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), AB-System, A-Teilspektrum: δ_A = 6.69 (d, $\underline{J}_{AB}$ = 16Hz; 1H^A , $-\text{C}=\text{CH}^A-\text{COO}-$), B-Teilspektrum: δ_B = 7.07

(d, $J_{AB} = 16\text{Hz}$; $1H^B$, $-(CO)-CH^B=C-$). - MS (70eV): m/e = 266 (M^+), 251 (M^+-CH_3), 137 ($M^+-C_2H_5$), 109 (137-CO).

$C_{16}H_{26}O_3$ (266.38)	Ber. C	72.15	H	9.83
	Gef. C	72.37	H	9.72

3.17. Darstellung von γ -Hydroxy-(E)- α,β -ungesättigten Estern 101 durch Oxidation mit Selen-
dioxid 94

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 10 mmol (E)- α,β -ungesättigtem Ester 76 in ca. 100 mL wasserfreiem Dioxan wird unter Luftausschluß mit 1.55 g (14 mmol) Selen-
dioxid 94 sowie 3 mL Wasser versetzt und 48 h am mäßigen Rückfluß erhitzt. Man filtriert anschließend vom ausge-
schiedenen Selen über ca. 10 g Kieselgel 60 ab, dampft das Filtrat ein und reinigt den Rückstand destillativ oder chromatographisch.

3.17.1. 4-Hydroxy-(E)-2.-Heptensäurehexylester 101a

2.12 g (10 mmol) (E)-2.-Heptensäurehexylester 76a ergeben 1.19 g (5.2 mmol) (52 %) 101a. Viskose Flüssigkeit. - Reinigung durch PSC ($R_f = 0.44$ an Kieselgel 60, Hexan/Ether (3+1), 20°C, Kammer voll gesättigt, 20 cm Laufstrecke). - IR (100 % Film): 3450 ($\nu(O-H)$), 2960 und 2915 und 2870 ($\nu(C-H)$), 1715 und 1695 ($\nu(C=O)$), 1650 ($\nu(C=C)$), 1460, 1450, 1300 und 1270 bis 1250 und 1170 ($\nu(C-O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.50-1.07$ (m; 6H, 2 $-CH_3$), 1.10-1.83 (m; 12H, 6 $-CH_2-$), 2.92 (s; 1H, $-O-H$), 4.07 (t, $J = 6\text{Hz}$; 2H, $-CH_2-O-CO-$), 3.93-4.40 (m; 1H, $HO-\dot{C}H-C=C-$), 5.97 (dd, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{aCH} = 1.5\text{Hz}$; $1H^a$, $C=CH^a-COO$), 6.92 (dd, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{bCH} = 5\text{Hz}$; $1H^b$, $-H^bC=C-COO$). - MS (70eV): m/e = 228 (M^+), 199 ($M^+-C_2H_5$), 185 ($M^+-C_3H_7$), 157 (185-CO).

$C_{13}H_{24}O_3$ (228.33)	Ber. C	68.38	H	10.59
	Gef. C	68.36	H	10.37

3.17.2. 4-Hydroxy-(E)-2.-Hexensäure-(1'-propylbutyl)ester 101b

2.12 g (10 mmol) (E)-2.-Hexensäure-(1'-propylbutyl)ester 76g ergeben 1.39 g (6.1 mmol) (61 %) 101b. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 105°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 3430 ($\nu(\text{O-H})$), 2940 und 2915 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1700 und 1680 ($\nu(\text{C=O})$), 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1450, 1280 bis 1220 und 1160 und 1100 ($\nu(\text{C-O})$), 955 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.66-1.19 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 1.20-1.87 (m; 10H, 5 CH_2 -), 3.42 (s; 1H, $-\text{O-H}$), 4.22 (m; 1H, CH-OH), 4.97 (m; 1H, $-\text{COO-CH}$), 6.00 (dd, J_{ab} = 16Hz, J_{aCH} = 1.5Hz; 1H^a, $-\text{C=CH}^a-\text{COO-}$), 6.92 (dd, J_{ab} = 16Hz, J_{bCH} = 5Hz; 1H^b, $-\text{CH}^b=\text{C-COO-}$). - MS (70eV): m/e = 199 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 197 (199-2H), 185 ($\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$), 169 (197-CO), 156 (199- C_3H_7 bzw. 185- C_2H_5), 130 (185- C_4H_7), 101 (130- C_2H_5), 73 (101-CO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (228.33)	Ber. C	68.38	H	10.59
	Gef. C	68.39	H	10.55

3.17.3. (-)-Hydroxy-(E)-2.-Pentensäurementhyl-ester 101c

2.55 g (10 mmol) (E)-2.-Pentensäurementhylester 76h ergeben 1.53 g (6.0 mmol) (60 %) 101c. Farblose, hochviskose Flüssigkeit. Sdp. 132°C/0.01 Torr. - $[\alpha]_D^{25}$ = -77.8° (c = 1.11, CHCl_3). - IR (100 % Film): 3430 ($\nu(\text{O-H})$), 2945 und 2930 und 2870 ($\nu(\text{C-H})$), 1715 und 1695 ($\nu(\text{C=O})$), 1645 ($\nu(\text{C=C})$), 1460, 1290 bis 1250 und 1175 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.50-1.12 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 1.37 (d, J = 6Hz; 3H, $\text{H}_3\text{C-OH}$), 1.19-2.21 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_2$ -, 3 $-\text{CH}$ -), 3.40 (s; 1H, $-\text{O-H}$), 4.33-5.06 (m; 2H, CH-OH , CH-O-CO-), 5.99 (dd, J_{ab} = 16Hz, J_{aCH} = 1.5Hz; 1H^a, $-\text{C=CH}^a-\text{COO-}$), 6.93 (dd, J_{ab} = 16Hz, J_{bCH} = 5Hz; 1H^b, $-\text{CH}^b=\text{C-COO-}$). - MS (70eV): m/e = 254 (M^+), 138 (C_6H_8^+), 123 (138- CH_3), 95 (138- C_3H_7), 83 (123- C_3H_4).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (254.37)	Ber. C	70.83	H	10.30
	Gef. C	70.72	H	10.30

3.18. Synthese von (E)-2.,(E)-4.-15-Penta-
decadienolid 114

3.18.1. (E)-2.12.-Tridecadienal 104 ^[139]

Unter Stickstoffatmosphäre erhitzt man 33.5 g (0.11 mol) Formylmethylen triphenylphosphoran 103 ^[140] und 16.83 g (0.10 mol) 10-Undecenal 102 (EGA - Chemie) in 200 mL absolutem Benzol 8 h lang am Rückfluß. Das Benzol wird anschließend am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mehrfach mit Hexan/Ether (3:1) ausgekocht und die vereinigten Extrakte schließlich zur Abtrennung von Triphenylphosphanoxid über ca. 20 g Kieselgel 60 filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Ausbeute: 7.97 g (41 mmol) (41 %). Sdp. 72-74°C/0.01 Torr (Sdp. Lit. ^[139] 72°C/0.01 Torr). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20-1.80 (m; 12H, 6 -CH₂-), 1.95-2.35 (m; 4H, 2 -CH₂-C=C), 4.98-5.95 (m; 3H, H₂C=CH-), 5.88 (ddt, J_d = 15.5Hz, J_d = 7.5Hz, J_t = 1.5Hz; 1H, -C=CH-CHO), 6.78 (dt, J_d = 15.5Hz, J_t = 6.5Hz; 1H, -CH=C-CHO), 9.45 (d, J = 7.5Hz, 1H, -CHO).

3.18.2. 2-((E)-1'.11'.-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3 107

7.97 g (41 mmol) (E)-2.12.-Tridecadienal 104 werden mit 2.98 g (49 mmol) Ethylenglykol und 0.1 g para-Toluolsulfonsäure in 100 mL Toluol solange unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr gebildet wird. Danach läßt man abkühlen, wäscht sorgfältig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert das Acetal nach Entfernung des Lösungsmittels.

Ausbeute: 8.86 g (37.2 mmol) (90 %). Sdp. 42-44°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3040 (ν(C-H)), 2960 und 2930 (ν(C-H)), 1460, 1410, 1240 und 1130 und 1030 (ν(C-O)) cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.23-1.76 (m; 12H, 6 -CH₂-), 1.80-2.50 (m; 4H, 2 -CH₂-C=C-), 4.00 (m; 4H, -O-(CH₂)₂-O-), 4.83-6.07 (m; 6H, H₂C=CH-,



$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (238.34)	Ber. C	75.59	H	10.99
	Gef. C	75.48	H	11.09

3.18.3. 2-((12'-Hydroxy-(E)-1'-Dodecenyl)-
dioxolan-1,3 108

Zu einer Lösung von 8.86 g (37.2 mmol) 2-((E)-1'.11'.-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3 107 in ca. 50 mL absolutem THF tropft man langsam unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung eine Lösung von 4.54 g (37.2 mmol) 9-BBN in ca. 75 mL absolutem THF. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und nach erneuter Eiskühlung bei 0°C vorsichtig mit 7.4 mL 6 N NaOH und 14.8 mL Wasserstoffperoxid (30 %) versetzt. Anschließend erwärmt man noch 1 h lang auf 50°C, damit die Oxidation vollständig verläuft. Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand mit Ether extrahiert, die Etherphase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens erhält man den Alkohol durch fraktionierte Destillation.

Ausbeute: 5.72 g (22.3 mmol) (60 %). Sdp. 102-104°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Smp. 17-19°C. - IR (100 % Film): 3460 ($\nu(\text{O-H})$), 2940 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1460, 1410, 1240 und 1130 und 1030 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13-1.80 (m; 14H, $-(\text{CH}_2)_7-$), 2.00 (qui., $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C-OH}$), 2.32 (s; 1H, $-\text{O-H}$), 2.60 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 3.67 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.93 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.92 (t; $\underline{J}$ = 6Hz, 1H, $-\text{O}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{O}-$), 5.53 (m; 2H, $-\text{HC}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (256.39)	Ber. C	70.27	H	11.01
	Gef. C	70.16	H	11.14

3.18.4. 13-(2',5'-Dioxoyl)-(E)-11-Carbotridecenyl-oxymethylen-triphenylphosphoran 110

Unter Ausschluß von Luft werden 5.72 g (22.3 mmol) 2-(12'-Hydroxy-(E)-1'-Dodecenyl)-dioxolan-1,3 108 in etwa 100 mL absolutem Toluol gelöst, mit 6.74 g (22.3 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 versetzt und unter Rühren 24 h lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Solvens reinigt man das entstandene Esterylid 110 durch Chromatographie an Kieselgel 60 (mit Hexan/Ether (1:1) werden Kohlenwasserstoffverunreinigungen entfernt, mit Methylenchlorid/Ether (1:1) eluiert man das Ylid 110). Ausbeute: 11.96 g (21.4 mmol) (96 %). Klares, tiefrotes und viskoses Öl. - IR (100 % Film): 3050 ($\nu(\text{C-H})$), 2920 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1605 ($\nu(\text{C=O})$), 1430, 1320, 1110 und 1050 und 1020 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} .

3.18.5. (E)-2.,(E)-4.-15-Pentadecadienolid 114

Zu 11.96 g (21.4 mmol) 13-(2',5'-Dioxoyl)-(E)-11-Carbotridecenylloxymethylen-triphenylphosphoran 110 gibt man 220 mL einer 0.1 N, mit Stickstoff gesättigten, wässrigen Salzsäurelösung und läßt ca. 24 h lang bei Raumtemperatur ruhen. Der pH-Wert der Lösung sollte zwischen 2 und 2.5 betragen, andernfalls wird die Acetalschutzgruppe nur unvollständig abgespalten. Erhält man keine klare Lösung, setzt man ca. 20 mL THF als Lösungsvermittler zu. Die so dargestellte Lösung des Phosphoniumsalzes 112 wird mit Wasser auf 500 mL aufgefüllt und über einen Dosiertropftrichter mit einer Geschwindigkeit von maximal zehn Tropfen pro Minute in einen 4L-Kolben getropft, der ein gut durchrührtes Zweiphasensystem aus einem L Toluol und zwei L des unten beschriebenen wässrigen Lithiumhydroxidpuffers vom pH 8.4 enthält. Sodann wird die Toluolschicht abgetrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdampfen des Solvens erhaltene Roh-

produkt wird durch Säulenchromatographie (ca. 20 g Kieselgel 60, ca. 200 mL Hexan/Ether (3:1)) vom gebildeten Triphenylphosphanoxid befreit und sodann destillativ gereinigt.

Ausbeute: 1.52 g (6.4 mmol) (30 %). Sdp. 78°C/0.05 Torr. - IR (100 % Film): 2915 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1715 und 1695 ($\nu(\text{C=O})$), 1655 bis 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1460 bis 1440, 1250 und 1155 ($\nu(\text{C-O})$), 985 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.07-1.83 (m; 16H, 8 $-\text{CH}_2-$), 2.00-2.50 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.27 (t, J = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.70 (d, J_{cd} = 15Hz; 1H^d, $-\text{H}^{\text{d}}\text{C}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 5.98-6.20 (mc; 1H^c, 1H^a, $-\text{HC}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{CH}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 6.92-7.40 (m; 1H^b, $-\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}-\text{CO}$). - MS (70eV): m/e = 236 (M^+), 210 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_2$), 192 (M^+-CO_2). - GC (Kapillarsäule): >98 %.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236.35)	Ber. C	76.23	H	10.23
	Gef. C	76.25	H	10.20

Beschreibung des verwendeten Lithiumhydroxidpuffers mit pH 8.4

Ein Liter wässrige Pufferlösung enthält:

1.84 g LiOH, 2.84 g 85 proz. H_3PO_4 , 1.48 g Eisessig und 1.52 g $\text{B}(\text{OH})_3$.

Ein Liter dieser Pufferlösung ist imstande, 15 mmol HCl abzupuffern.

3.19. Synthese von (E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid 115

3.19.1. 2-(2',5'-Dioxyl)-ethyl-triphenylphosphoniumbromid ^[141]

80.6 g (0.48 mol) 2-(Brommethyl)-dioxolan-1,3 (EGA - Chemie) und 126 g (0.48 mol) Triphenylphosphan werden 36 h lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen

wird der Rückstand filtriert, mit trockenem Ether gut nachgewaschen, aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 138.1 g (0.32 mol) (67 %). Smp. 172-174°C (Smp. Lit. [141] 172°C).

3.19.2. 2-((Z)-1'.-11'-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3 106

Zu einer Aufschlammung von 25.0 g (58.2 mmol) 2-(2',5'-Dioxoyl)-ethyl-triphenylphosphoniumbromid (vgl. 3.19.1.) in ca. 50 mL absolutem THF gibt man unter Stickstoffschutz und Rühren eine Lösung von 10.65 g (58 mmol) Natriumbis-(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) in 90 mL THF. Man läßt die gebildete Lösung des Ylids 105 noch 30 min bei Raumtemperatur rühren und versetzt sie dann mit 9.79 g (58 mmol) 10-Undecenal 102. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur zieht man das Solvens ab, trennt Triphenylphosphanoxid durch Chromatographie an ca. 20 g Kieselgel 60 mit etwa 200 mL Hexan/Ether (3:1) ab, dampft das Eluat ein und reinigt den Rückstand durch Vakuumdestillation.

Ausbeute: 9.0 g (37.8 mmol) (65 %). Sdp. 70°C/0.1 Torr. - IR (100 % Film): 3040, 2970 und 2935 ($\nu(\text{C-H})$), 1460, 1410, 1240 und 1130 und 1030 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23-1.75 (m; 12H, 6 $-\text{CH}_2$), 1.80-2.50 (m; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.00 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.82-6.04 (m; 6H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (238.34)	Ber. C	75.59	H	10.99
	Gef. C	75.71	H	10.88

3.19.3. 2-(12'-Hydroxy-(Z)-1'-Dodecenyl)-dioxolan-1,3 109

Analog nach Vorschrift 3.18.3. erhält man aus 9.0 g (37.8 mmol) 2-((Z)-1'.-11'-Dodecadienyl)-dioxolan-1,3 106 und 4.61 g (37.8 mmol) 9-BBN, sowie 7.5 mL 6 N NaOH und 15 mL 30 proz. Wasserstoffperoxid 5.81 g (22.7 mmol) (60 %) 109. Sdp. 103-105°C/0.01 Torr. - IR (100 % Film): 3460 ($\nu(\text{O-H})$), 2940 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1460, 1410, 1240 und 1130 und 1025

($\nu(\text{C=O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.15-1.82 (m; 14H, $-(\text{CH}_2)_7-$), 2.00 (qui., J = 7Hz; 2H, $\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH}$), 2.48 (s; 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 2.62 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 3.68 (t, J = 6Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.93 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.95 (t, J = 6Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 5.57 (m; 2H, $-\text{HC}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (256.39)	Ber. C	70.27	H	11.01
	Gef. C	70.14	H	11.11

3.19.4. 13-(2',5'-Dioxoyl)-(Z)-11.-Carbotridecenyl-oxymethylen-triphenylphosphoran 111

Unter Stickstoffschutz wird eine Lösung von 5.81 g (22.7 mmol) 2-(12'-Hydroxy-(Z)-1'-Dodeceny)-dioxolan-1,3 109 und 6.86 g (22.7 mmol) Ketenylidetriphenylphosphoran 48 in 100 mL absolutem Toluol 24 h lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das gebildete Ester-ylid 111 an Kieselgel 60 chromatographiert (mit Hexan/Ether (1:1) werden Kohlenwasserstoffverunreinigungen eluiert, mit Methylenchlorid/Ether (1:1) das Ylid 111).

Ausbeute: 11.42 g (20.4 mmol) (90 %). - IR (100 % Film): 3055 ($\nu(\text{C-H})$), 2920 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1605 ($\nu(\text{C=O})$), 1430, 1320, 1110 und 1045 und 1020 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} .

Das Ylid 111 wird nicht weiter charakterisiert, sondern gleich weiter verwendet.

3.19.5. (E)-2.,(Z)-4.-15-Pentadecadienolid 115

Zu 11.42 g (20.4 mmol) 13-(2',5'-Dioxoyl)-(Z)-11.-Carbotridecenylloxymethylen-triphenylphosphoran 111 gibt man unter Rühren genau 204 mL einer 0.1 N HCl-Lösung. Nach 10 min extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Solvens ab. Der Rückstand wird in 50 mL Aceton aufgenommen und bei 0°C mit 80 mg para-Toluolsulfonsäure und 10 mL Wasser versetzt. Man läßt eine Stunde bei 0°C rühren, setzt eine Spatelspitze basisches Aluminiumoxid zu und

zieht das Solvens bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 200 mL THF gelöst und über einen Dosiertropftrichter langsam zu einer gut gerührten Mischung von einem L Toluol und zwei L wässrigem Lithiumhydroxidpuffer (vgl. 3.18.5) (maximal zehn Tropfen pro Minute). Sodann wird die Toluolschicht abgetrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Toluol extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampft das Solvens ab und trennt durch Säulenchromatographie (ca. 20g Kieselgel 60, ca. 200 mL Hexan/Ether (3:1)) vom gebildeten Triphenylphosphanoxid ab. Das Rohprodukt wird schließlich durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute: 0.97 g (4.1 mmol) (20 %). Sdp. 82°C/0.05 Torr. - IR (100 % Film): 3020 (ν (C-H)), 2915 und 2840 (ν (C-H)), 1700 bis 1690 (ν (C=O)), 1635 (ν (C=C)), 1460 bis 1430, 1250 bis 1230 (ν (C-O)) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.05-1.80 (m; 16H, 8 $-\text{CH}_2-$), 2.00-2.48 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.30 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.80 (d, $\underline{\text{J}}_{\text{cd}}$ = 16Hz; 1H^{d} , $-\text{H}^{\text{d}}\text{C}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 5.50-6.35 (m; 1H^{a} , 1H^{c} , $-\text{H}^{\text{d}}\text{C}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.50 (dd, $\underline{\text{J}}_{\text{bc}}$ = 11Hz, $\underline{\text{J}}_{\text{ab}}$ = 16Hz; 1H^{b} , $-\text{H}^{\text{d}}\text{C}=\text{CH}^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$). - MS (70eV): m/e = 236 (M^+), 192 (M^+-CO_2). - GC (Kapillarsäule): ca. 98 %. -

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236.35)	Ber. C	76.23	H	10.23
	Gef. C	76.27	H	10.35

3.20. Synthese von (+)-Recifeiolid 10

3.20.1. 4-Hydroxy-1-pentin 123 ^[97][142]

Aus 3.1 g (114.9 mmol) Aluminiumgrieß, der mit einigen Kriställchen Sublimat und Jod aktiviert wurde, und 20 g (168 mmol) Propargylbromid 122 in 20 mL absolutem THF wird bei 60-65°C die aluminiumorganische " Grignard-ana-

loge " Verbindung hergestellt. Wenn alles Propargylbromid umgesetzt ist, rührt man noch 30 min bei 60°C. Sodann wird auf -50°C abgekühlt und eine Lösung von 5.7 g (129.4 mmol) Acetaldehyd in 60 mL absolutem THF zugetropft. Das Gemisch wird noch 1 h bei 0°C gerührt, mit 2 N H₂SO₄ zer-
setzt und dann mit 300 mL Ether gründlich extrahiert. Die organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im schwachen Stickstoffstrom über eine kurze Vigreux-Kolonne bei Normaldruck fraktioniert.

Ausbeute: 7.1 g (84.4 mmol) (65 %). Sdp. 126°C/760 Torr (Sdp. Lit. ^[142] 127.3°C/760 Torr). - IR (100 % Film): 3400-3200 (br., ν (O-H)), 2970 und 2920 (ν (C-H)), 2110 (ν (C $\equiv$ C)), 1450, 1420, 1370, 1110 und 1080 (ν (C-O)), 930 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (d, J_{CCH} = 6Hz; 3H, H₃C-), 2.10 (t, J_{ab} = 3Hz; 1H^a, H^a-C $\equiv$ C-), 2.34 (dd, J_{ab} = 3Hz, J_{bc} = 6Hz; 2H^b, C $\equiv$ C-CH₂-), 3.28 (s; 1H, -O-H), 3.93 (qui., J_{CCH} = J_{bc} = 6Hz; 1H^c, H₃C-CH^c-OH).

3.20.2. 2-(8'-Hydroxy-5'-noninyl)-dioxolan-1,3 125

Unter Stickstoffatmosphäre versetzt man eine Lösung von 0.813 g (117.24 mmol) Lithium in 400 mL flüssigem Ammoniak mit einer Spatelspitze Eisen-(III)-nitrat und wartet die Bildung von Lithiumamid ab, die sich durch einen plötzlichen Farbumschlag von tiefblau nach hellgrau verfolgen läßt. Unter gutem Rühren wird dann eine Lösung von 4.93 g (58.62 mmol) 4-Hydroxy-1-pentin 123 in 20 mL absolutem THF langsam zugetropft, wobei sich die ammoniakalische Lösung tiefbraun färbt. Man läßt noch 1 h lang zur Ver-
vollständigung des Acetyllids 124 rühren und tropft dann langsam eine Lösung von 7.28 g (34.82 mmol) 2-(4'-Brom-butyl)-dioxolan-1,3 62 in 10 mL absolutem THF zu. Man rührt noch solange weiter, bis der gesamte Ammoniak abgedampft ist (ca. 12 h) und stoppt dann die Reaktion durch Zusatz von 72 mL einer 10 proz. Ammoniumchloridlösung ab. Nach gründlicher Extraktion mit Ether wird die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat

getrocknet. Die Lösungsmittel werden abgedampft und der Rückstand durch Vakuumdestillation im Kugelrohr gereinigt.

Ausbeute: 6.18 g (29.12 mmol) (84 %). Sdp. 88-91°C/0.02 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3400 (br., $\nu(\text{O-H})$), 2970 bis 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1450, 1400, 1205 und 1120 und 1040 ($\nu(\text{C-O})$), 935, 850 cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.47 (d, $\underline{\text{J}}$ = 6Hz; 3H, $\text{H}_3\text{C-CH}$), 1.60-2.00 (m; 6H, 3 $-\text{CH}_2-$), 2.34-2.50 (m; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 2.60 (s; 1H, $-\text{O-H}$), 4.00 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 5.07 (t, $\underline{\text{J}}$ = 3Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212.29)	Ber. C	67.89	H	9.50
	Gef. C	68.03	H	9.66

3.20.3. 2-(8'-Hydroxy-(E)-5'-nonenyl)-dioxolan-1,3 126

Unter Stickstoffatmosphäre versetzt man eine Lösung von 5.0 g (217.7 mmol) Natrium in 600 mL flüssigem Ammoniak mit 12.3 g (57.95 mmol) 2-(8'-Hydroxy-5'-nonenyl)-dioxolan-1,3 125, gelöst in etwa 150 mL absolutem Ether. Man rührt noch solange weiter, bis der ganze Ammoniak abgedampft ist, und bricht dann die Reaktion durch Zugabe von 27 mL einer gesättigten Ammoniumchloridlösung ab. Die Etherphase wird abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit je 100 mL Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen sodann mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens destilliert man den Rückstand im Vakuum.

Ausbeute: 11.4 g (53.19 mmol) (92 %). Sdp. 68-70°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3400 (br., $\nu(\text{O-H})$), 2970 und 2880 ($\nu(\text{C-H})$), 1450, 1400, 1205 und 1120 und 1030 ($\nu(\text{C-O})$), 970 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.32 (d, $\underline{\text{J}}$ = 6Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 1.47-2.00 (m; 7H, 3 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O-H}$), 2.05-2.47 (m; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 3.77-4.23 (m; 5H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $-\text{CH}-\text{OH}$), 5.00 (t, $\underline{\text{J}}$ = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 5.50-5.77 (m; 2H, 2 $-\text{CH}=\text{C}-$). - MS (70 eV): m/e = 214 M^+ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (214.31)	Ber. C	67.26	H	10.35
	Gef. C	67.46	H	10.39

3.20.4. 9-(2',5'-Dioxoyl),1-Methyl-(E)-3.-Carbo-
nonenyloxymethylen-triphenylphosphoran 127

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 11.3 g (52.7 mmol) 2-(8'-Hydroxy-(E)-5'-nonenyl)-dioxolan-1,3 126 und 15.9 g (52.7 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 in 300 mL absolutem Toluol 48 h lang am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Solvens wird das gebildete Esterylid 127 an Kieselgel 60 chromatographiert (mit Hexan/Ether (1:1) werden Kohlenwasserstoffverunreinigungen eluiert, mit Methylenchlorid/Ether (1:1) das Ylid 127). Klares, viskoses, rotes Öl, das ohne genauere Charakterisierung weiterverwendet wird.

Ausbeute: 27.1 g (52.4 mmol) (99 %). - IR (100 % Film): 3050 (ν (=C-H)), 2920 und 2830 (ν (C-H)), 1605 (ν (C=O)), 1430, 1320, 1110 und 1045 und 1020 (ν (C-O)) cm^{-1} .

3.20.5. (±)-(E)-2.,(E)-8.-11-Dodecadienolid 129

Zu 27.1 g (52.4 mmol) 9-(2',5'-Dioxoyl),1-Methyl-(E)-3.-Carbononenyloxymethylen-triphenylphosphoran 127 gibt man 530 mL einer 0.1 N wässrigen Salzsäurelösung und läßt ca. 24 h bei Raumtemperatur rühren. Der pH - Wert der Lösung muß zwischen 2 und 2.5 betragen. man überführt die so dargestellte Lösung des Phosphoniumsalzes 128 in einen Dosiertropftrichter und tropft sie mit einer Geschwindigkeit von maximal zehn Tropfen pro Minute zu einem gut gerührten Zweiphasensystem aus 1.5 L Toluol und 4 L des in Abschnitt 3.18.5. beschriebenen wässrigen Lithiumhydridpuffers vom pH 8.4. Die Toluolschicht wird dann abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 mL Toluol ausgezogen und die vereinigten organischen Phasen schließlich mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens wird das gebildete Triphenylphosphanoxid durch Säulenchromatographie abgetrennt (ca. 30 g Kieselgel 60, eluiert mit 300 mL Hexan/Ether (3:1)). Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 6.6 g (34.0 mmol) (65 %). Sdp. 84°C/0.2 Torr. - IR (100 % Film): 2975, 2930, 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1705 ($\nu(\text{C=O})$), 1640 ($\nu(\text{C=C})$), 1445, 1340, 1280, 1245, 1095, 1055, 1030, 985, 965 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.33 (d, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 7Hz; 3H^{a} , $-\text{CH}^{\text{a}}_3$), 1.30-1.80 (m; 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$), 1.80-2.40 (m; 6H, 3 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 5.03 (tqua., $\underline{J}_{\text{bc}}$ = 2Hz, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 7Hz; 1H^{b} , $\text{H}^{\text{a}}_3\text{C}-\text{CH}^{\text{b}}-\text{CH}_2^{\text{c}}$), 5.23-5.47 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 5.63 (dt, $\underline{J}_{\text{de}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{dCH}}$ = 1Hz; 1H^{d} , $-\text{C}=\text{CH}^{\text{d}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $\underline{J}_{\text{de}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{eCH}}$ = 8Hz; 1H^{e} , $-\text{CH}^{\text{e}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70 eV): m/e = 194 (M^+), 179 (M^+-CH_3), 176 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 150 (M^+-CO_2). - GC (Kapillarsäule) : >94 % (neben 5 % (Z)-2.-Isomer). -

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194.27)	Ber. C	74.19	H	9.33
	Gef. C	74.11	H	9.01

3.20.6. (±)-Recifeiolid 10

Unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung tropft man 5.74 mL (20.66 mmol) einer 70 proz. benzolischen Lösung von Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (red-Al, EGA-Chemie) zu einer gut durchrührten Suspension von 1540 mg wasserfreiem Kupfer-(I)-bromid in 42 mL absolutem THF (zur allgemeinen Methodik dieser Reduktion vgl. Lit. [77]). Die entstandene braunschwarze Mischung wird noch eine halbe Stunde bei 0°C gerührt, sodann auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.0 g (5.15 mmol) (±)-(E)-2.,(E)-8.-11-Dodecadienolid 129 in 30 mL absolutem THF versetzt. Nach 10 min wird der Ansatz auf -20°C gebracht und noch 1.5 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Dann gibt man 700 mL Wasser und 117 mL einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zu, zieht die Mischung dreimal mit je 100 mL Ether aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird im Vakuum fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 0.70 g (3.57 mmol) (70 %). Farblose, wohlriechende Flüssigkeit vom Sdp. 52.5°C/0.02 Torr (Sdp. Lit. [96] 60°C/0.05 Torr). - IR (100 % Film): 2960 und 2915 und 2840

($\nu(\text{C-H})$), 1725 ($\nu(\text{C=O})$), 1445, 1360, 1215, 1150, 970, 950 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00-1.70 (m, br.; 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$), 1.22 (d, J = 6Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 1.70-2.50 (m, br.; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 5.00-5.50 (m, br.; 3H, $-\text{HC}=\text{CH}-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$). - MS (70 eV): m/e = 196 (M^+), 152 (M^+-CO_2). - GC (Kapillarsäule): >98 %. -

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.30)	Ber. C	73.43	H	10.27
	Gef. C	73.17	H	10.22

3.21. Synthese von ($\pm$)-A 26771 B 12

3.21.1. 2-(12'-Hydroxy-tridecyl)-dioxolan-1,3 147

Wie in Lit. [143] beschrieben, bereitet man sich unter Stickstoffatmosphäre aus 2.0 g (81.5 mmol) Magnesiumspänen und 11.57 g (81.5 mmol) Methyljodid in 150 mL Ether die entsprechende Grignardverbindung. Unter gutem Rühren tropft man eine Lösung von 16.7 g (65.2 mmol) 2-(12'-Oxo-dodecyl)-dioxolan-1,3 146 (vgl. 3.6.5.) in 50 mL Ether zu, läßt noch 12 h lang weiter rühren und setzt dann 10 mL Wasser zu. Die etherische Lösung wird abgetrennt, der unlösliche Niederschlag noch zweimal mit Ether heiß ausgezogen und die vereinigten organischen Phasen dann mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens reinigt man den Rückstand durch Vakuumdestillation im Kugelrohr.

Ausbeute: 15.3 g (56.1 mmol) (86 %). Sdp. 103°C/0.02 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3360 (br., $\nu(\text{O-H})$), 2930 und 2850 ($\nu(\text{C-H})$), 1455, 1400, 1365, 1135 und 1125 und 1035 ($\nu(\text{C-O})$), 935 cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (d, J = 6Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 1.10-1.77 (m, br.; 22H, $-(\text{CH}_2)_{11}-$), 2.17 (s; 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 3.67-4.03 m; 1H, $-\text{CH}-\text{OH}$), 3.90 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.85 (t, J = 4Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

$C_{16}H_{32}O_3$ (272.43)	Ber. C	70.54	H	11.83
	Gef. C	70.73	H	11.62

3.21.2. 13-Hydroxy-tetradecanal 148

Eine Mischung aus 20 mL Wasser, 20 mL 0.1 N HCl, 60 mL Aceton und 7.50 g (27.53 mmol) 2-(12'-Hydroxy-tridecyl)-dioxolan-1,3 147 wird 24 h lang bei 35°C gerührt. Man zieht das Lösungsmittel weitgehend am Rotationsverdampfer ab, versetzt den Rückstand mit 200 mL Ether, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Das nach Abdampfen des Solvens verbleibende rohe 13-Hydroxy-tetradecanal 148 wird ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Cyclisierung verwendet.

Rohausbeute: 5.89 g (26.15 mmol) (95 %). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.18 (d, J = 6 Hz; 3H, $-CH_3$), 1.12-1.80 (m, br.; 20H, $-(CH_2)_{10}-$), 2.03 (s; 1H, $-O-H$), 2.43 (dt, $J_{aCH} = 7$ Hz, $J_{ab} = 1$ Hz; 2H^a, $-CH_2^a-CHO$), 3.67-4.05 (m; 1H, $-CH-OH$), 9.83 (t, $J_{ab} = 1$ Hz; 1H^b, $-CH^b=O$).

3.21.3. (±)-(E)-2.-15-Hexadecenolid 149

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.13. erhält man aus 5.89 g (26.15 mmol) rohem 13-Hydroxy-tetradecanal 148 und 7.90 g (26.2 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 4.29 g (17.0 mmol) (65 %) (±)-(E)-2.-15-Hexadecenolid 149. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 100°C/0.05 Torr. - IR (100 % Film): 2920 und 2850 ($\nu(C-H)$), 1715 ($\nu(C=O)$), 1645 ($\nu(C=C)$), 1450, 1255 ($\nu(C-O)$) cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.10-1.80 (m, br.; 23H, $-(CH_2)_{10}-$, $-CH_3$), 2.30 (m; 2H, $-CH_2-C=C-$), 4.80-5.33 (m; 1H, $-CH-O-CO-$), 5.83 (dt, $J_{ab} = 16$ Hz, $J_{bCH} = 1$ Hz; 1H^b, $-C=CH^b-COO-$), 7.03 (dt, $J_{ab} = 16$ Hz, $J_{aCH} = 8$ Hz; 1H^a, $-CH^a=C-COO-$). - MS (70 eV): m/e = 252 (M^+), 234 (M^+-H_2O), 224 (M^+-CO). - GC (Kapillarsäule): 94 % (neben ca. 5 % (Z)-2.-Isomer). -

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.39)	Ber. C	76.14	H	11.18
	Gef. C	76.31	H	11.25

3.21.4. (±)-4-Oxo,(E)-2.-15-Hexadecenolid 140

Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.16. erhält man aus 4.29 g (17.0 mmol) (±)-(E)-2.-15-Hexadecenolid 149 und 2.64 g (24.5 mmol) Selendioxyd 94 3.21 g 140. Farbloses, viskoses Öl. Sdp. 93°C/0.05 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur) (Sdp. Lit. ^[99] nicht angegeben). -

IR (100 % Film): 2960 und 2935 und 2865 ($\nu(C-H)$), 1720 und 1690 und 1680 ($\nu(C=O)$), 1620 ($\nu(C=C)$), 1460, 1260, 1180, 1125 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.10-1.90 (m, br.; 21H, $-(CH_2)_9-$, $-CH_3$), 2.56 (t, J = 6Hz; 2H, $-CH_2-CO-$), 4.83-5.33 (m; 1H, $CH-O-CO-$), AB-System, A-Teilspektrum: δ_A = 6.69 (d, J_{AB} = 16Hz; $1H^A$, $-(CO)-C=CH^A-COO-$), B-Teilspektrum: δ_B = 7.20 (d, J_{AB} = 16Hz; $1H^B$, $-(CO)-CH^B=C-$). - MS (70 eV): m/e = 266 (M^+), 251 (M^+-CH_3), 248 (M^+-H_2O), 222 (M^+-CO_2).

$C_{16}H_{26}O_3$ (266.38)	Ber. C	72.14	H	9.84
	Gef. C	72.16	H	9.90

3.21.5. 4-(Trimethylsilyloxy),(E)-2.4-15-Hexadecadienolid 141 ^[99]

Unter Stickstoffatmosphäre versetzt man eine Lösung von 0.22 mL (1.58 mmol) Triethylamin und 0.18 mL (1.42 mmol) Chlortrimethylsilan in 20 mL absolutem Methylenchlorid tropfenweise unter Rühren mit 326 mg (1.22 mmol) (±)-4-Oxo,(E)-2.-15-Hexadecenolid 140 in 12 mL absolutem Methylenchlorid. Bei Raumtemperatur wird noch 24 h lang gerührt, mit 100 mL absolutem Methylenchlorid verdünnt und vom gebildeten Ammoniumsalz abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und das verbleibende Rohprodukt (GC (Kapillarsäule): ca. 97 %) ohne weitere Reinigung verwendet.

Rohausbeute: 317 mg (0.94 mmol) (77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.13$ (s; 9H, 3 Si- CH_3), 1.03-1.70 (m, br.; 19H, $-(\text{CH}_2)_8-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-$), 1.83-2.57 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.67-5.37 (m; br., 2H, $\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$, $\text{HC}=\text{C}-\text{OSi}$), AB-System, A-Teilspektrum: $\delta_A = 5.98$ (d, $J_{AB} = 16\text{Hz}$; 1H^A , $-\text{C}=\text{CH}^A-\text{COO}-$), B-Teilspektrum: $\delta_B = 7.42$ (d, $J_{AB} = 16\text{Hz}$; 1H^B , $-\text{CH}^B=\text{C}-\text{COO}-$).

3.21.6. (±)-A 26771 B 12 [99]

Eine Mischung von 317 mg (0.94 mmol) 4-(Trimethylsilyloxy), (E)-2.4-15-Hexadecadienolid 141, 476 mg (0.47 mmol) Blei-(IV)-tetrakis-(β -trimethylsilylethylsuccinat) 142 [99] und 20 mL absolutem Methylenchlorid wird unter Stickstoffatmosphäre 24 h lang bei 30°C gerührt. Sodann versetzt man mit 0.12 mL (1.56 mmol) Trifluoressigsäure, rührt noch 12 h bei Raumtemperatur, zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und extrahiert den Rückstand mehrfach mit heißem Ether. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft und der verbleibende Rückstand aus wenig Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 144 mg (38 mmol) (40 %). Smp. 130°C (Smp. Lit. [99] $131-132^\circ\text{C}$). - IR (KBr): 3420 ($\nu(\text{O-H})$), 2970 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1763 und 1705 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1650 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1470, 1250 und 1180 und 1120 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.10-1.98$ (m, br.; 21H, $-(\text{CH}_2)_9-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-$), 2.70 (s; 4H, $-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{COO}-$), 5.00-5.26 (m; 1H, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), 5.36 (t, $J = 6\text{Hz}$; 1H, $-(\text{CO})-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), AB-System, A-Teilspektrum: $\delta_A = 6.78$ (d, $J_{AB} = 16\text{Hz}$; 1H^A , $-\text{C}=\text{CH}^A-\text{COO}-$), B-Teilspektrum: $\delta_B = 7.22$ (d, $J_{AB} = 16\text{Hz}$; 1H^B , $\text{HC}=\text{C}-\text{COO}$), 9.75 (br.; 1H, $-\text{COOH}$). - MS (70 eV): $m/e = 382$ (M^+), 338 (M^+-CO_2). - GC (Kapillarsäule): 98 %.

3.22. Synthese von Norpyrenophorin 152

3.22.1. 2-((E)-7'.-5'-Oxa,6'-Oxo-12'-(Tetrahydro-2"-pyranyloxy)dodecenyl)-dioxolan-1,3 167

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.12. erhält man aus 7.90 g (42.42 mmol) 5-(Tetrahydro-2'-pyranyloxy)penta-
nal 163 (vgl. 3.6.4.), 6.20 g (42.42 mmol) 2-(4'-Hydroxy-
butyl)-dioxolan-1,3 166 (vgl. 3.9.1.) und 12.81 g (42.42
mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 11.03 g (30.97
mmol) (73 %) 167. Sdp. 125-128°C/0.05 Torr (Kugelrohr,
Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2940 und 2865
($\nu(\text{C-H})$), 1715 ($\nu(\text{C=O})$), 1650 ($\nu(\text{C=C})$), 1460, 1440, 1240
und 1160 und 1135 und 1120 und 1075 und 1035 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.67-1.93 (m, br.; 16H, 8 $-\text{CH}_2-$),
2.03-2.47 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 3.23-4.30 (m; 10H, 5 $-\text{CH}_2-\text{O}$),
4.58 (s, br.; 1H, , 5.88 (t, $J = 4\text{Hz}$; 1H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$),

5.83 (dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{aCH}} = 1\text{Hz}$; 1H^{a} , $-\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.03
(dt, $J_{\text{ab}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{bCH}} = 7\text{Hz}$; 1H^{b} , $-\text{H}^{\text{b}}\text{C}=\text{C}-\text{COO}-$). -

MS (70 eV): $m/e = 356 (\text{M}^+)$, 299 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 271 ($\text{M}^+ -$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (356.46)	Ber. C	64.02	H	9.05
	Gef. C	64.35	H	9.11

3.22.2. (E)-2.,7-Hydroxy-heptensäure-(5'-Oxo-pentyl)ester 168

Eine Mischung aus 11.03 g (30.97 mmol) 2-((E)-7'.-5'-
Oxa,6'-Oxo-12'-(Tetrahydro-2"-pyranyloxy)dodecenyl)-
dioxolan-1,3 167, 0.3 g para-Toluolsulfonsäure, 145 mL
Aceton, 145 mL 0.1 N HCl und 90 mL Wasser wird unter
Stickstoffatmosphäre 24 h lang bei 60°C gerührt. Sodann
wird das Solvensgemisch weitestgehend am Rotationsverdamp-
fer abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenom-
men und die organische Phase mit gesättigter Natriumbicar-
bonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.
Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende rohe

Ester 168 wird ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Cyclisierung verwendet.

Rohausbeute: 6.36 g (27.87 mmol) (90 %). - IR (100 % Film): 3385 (br., $\nu(\text{O-H})$), 2905 und 2820 ($\nu(\text{C-H})$), 2710 ($\nu(\text{CO-H})$), 1715 und 1695 ($\nu(\text{C=O})$), 1645 ($\nu(\text{C=C})$), 1450, 1265 und 1195 und 1160 und 1115 und 1070 und 1025 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.37-2.03 (m; 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 2.10-2.76 (m; 4H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHO}$), 3.43 (s; 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 3.67 (t, $\underline{J}$ = 5.5Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 4.17 (t, $\underline{J}$ = 6.5Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.83 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{aCH}}$ = 1Hz; 1H^{a} , $-\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{bCH}}$ = 7Hz; 1H^{b} , $-\text{H}^{\text{b}}\text{C}=\text{C}-\text{COO}-$), 9.82 (t, $\underline{J}$ = 1.5 Hz; 1H, $-\text{CHO}$).

3.22.3. (E)-2.,(E)-10.,8-Oxa,9-Oxo-Hexadeca-
dienolid 169

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.13. erhält man 2.95 g (11.71 mmol) (42 %) 169 aus 3.36 g (27.87 mmol) (E)-2.,7-Hydroxy-heptensäure-(5'-Oxopentyl)ester 168 und 8.46 g (28.0 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48. Reinweiße, flauschige bis nadelige Kristalle. Sdp. 127°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Smp. 55°C (aus Hexan). - IR (KBr): 2920 und 2820 ($\nu(\text{C-H})$), 1708 ($\nu(\text{C=O})$), 1645 ($\nu(\text{C=C})$), 1450 bis 1430, 1370, 1335, 1305, 1253 ($\nu(\text{C-O})$), 1155, 1105, 1085, 1037, 1015, 790 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.53-1.90 (m; 8H, 4 $-\text{CH}_2-$), 2.10-2.56 (m; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 4.17 (t, $\underline{J}$ = 5Hz; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 5.89 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{aCH}}$ = 1Hz; 2H^{a} , 2 $-\text{C}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{COO}-$), 7.09 (dt, $\underline{J}_{\text{ab}}$ = 16Hz, $\underline{J}_{\text{bCH}}$ = 7Hz; 2H^{b} , 2 $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{C}-\text{COO}-$). - MS (70 eV): m/e = 252 (M^+), 234 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 126 ($\text{M}/2$). - GC (Kapillarsäule): 98 %. -

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252.31)	Ber. C	66.64	H	7.99
	Gef. C	66.56	H	8.04

3.22.4. Norpyrenophorin 152

Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.16. erhält man aus 2.95 g (11.71 mmol) (E)-2.,(E)-10,8-Oxa,9-Oxo-Hexadecadienolid 169 und 3.63 g (33.72 mmol) Selendioxid 94 2.23 g (7.76 mmol) (68 %) 152. Reinweiße Kristalle. Smp. 131°C (Smp. Lit. ^[106] 132°C). - IR (KBr): 3060 ($\nu(\text{C-H})$), 2970 und 2940 und 2920 ($\nu(\text{C-H})$), 1720 und 1690 ($\nu(\text{C=O})$), 1636 ($\nu(\text{C=C})$), 1470, 1450, 1430, 1390, 1270, 1190, 1140, 1070, 1000, 930, 580 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.20 (mc; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 2.69 (t, $\underline{J}$ = 7Hz; 4H, 2 $-\text{CH}_2-(\text{CO})$), 4.30 (t, $\underline{J}$ = 6Hz; 4H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), AB-System, A-Teilspektrum: δ_{A} = 6.61 (d, $\underline{J}_{\text{AB}}$ = 16Hz; 2H^{A} , 2 $-(\text{CO})-\text{C}=\text{CH}^{\text{A}}-\text{COO}-$), B-Teilspektrum: δ_{B} = 7.04 (d, $\underline{J}_{\text{AB}}$ = 16Hz; 2H^{B} , 2 $-(\text{CO})-\text{CH}^{\text{B}}=\text{C}$). - MS (70 eV): m/e = 280 (M^+), 252 (M^+-CO), 141 ($(\text{M}/2)+1$), 124, 82. - GC (Kapillarsäule): ca. 99 %.

3.23. Syntheseweg für [5rac., 13rac]-Grahamimycin A₁

3.23.1. Benzoessäure-(3-hydroxybutyl)ester 184 ^[111]

In 450 mL Methylenchlorid werden 45.1 g (0.5 mol) Butandiol-1,3 183 und 60 mL (0.74 mol) Pyridin vorgelegt und bei -40°C Innentemperatur innerhalb 1 h mit einer Lösung von 70.3 g (0.5 mol) Benzoylchlorid in 150 mL Methylenchlorid unter Rühren versetzt. Nach weiteren 2 h Rühren bei -35°C bis -20°C läßt man das Gemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, gießt es auf Eis und 350 mL 1 N HCl und extrahiert mehrmals mit total 400 mL Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 200 mL gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und 200 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 80.0 g (0.41 mol) (82 %). Sdp. 110°C/0.08 Torr (Sdp. Lit. ^[111] 110°C/0.08 Torr). - IR (100 % Film): 3430 (br.), 3090, 3060 und 3030 ($\nu(\text{C-H})$), 2970 und 2930 ($\nu(\text{C-H})$), 1715 ($\nu(\text{C=O})$), 1603, 1586, 1492, 1452, 1382, 1318

1280, 1180, 1118, 1072, 1028 und 1003 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.30 (d, J = 6 Hz; 3H, $-\text{CH}_3$), 1.68-2.15 (m; 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.43 (d, br., J = 6 Hz; 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 4.0 (6-Liniensystem, 1H, $>\text{CH}-\text{OH}$), 7.26-7.75 (m; 3H, Aromaten- H), 7.85-8.25 (m, 2H, Aromaten- H).

3.23.2. Benzoessäure-(3-(1'-ethoxyethoxy)-butyl)-ester 185 [111]

Eine Lösung von 77.6 g (400 mmol) Benzoessäure-(3-hydroxybutyl)ester 184 in 577 g (800 mmol) Ethylvinylether wird mit 2.0 mL Trifluoressigsäure versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit 300 mL Ether versetzt, mit 200 mL gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand von 106 g (100 %) 185 ohne Reinigung weiter verwendet. Für die Analytik wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert. Sdp. $120^\circ\text{C}/0.01$ Torr. - IR (100 % Film): 3060 ($\nu(\text{C-H})$), 2975 und 2930 und 2900 ($\nu(\text{C-H})$), 1713 ($\nu(\text{C=O})$), 1602, 1585, 1492, 1452, 1380, 1355, 1313, 1280 und 1177 und 1120 und 1100 und 1081 und 1072 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9-1.4 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 1.91 (8-Liniensystem; 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.3-3.72 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.9 (6-Liniensystem; 1H, $>\text{CH}-\text{OH}$), 4.4 (6-Liniensystem; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 4.73 (5-Liniensystem; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 7.3-7.65 (m; 3H, Aromaten- H), 7.9-8.15 (m; 2H, Aromaten- H).

3.23.3. 3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanol 186 [111]

In 250 mL Methanol und 40 mL Wasser werden 50 g (188 mmol) des Benzoessäure-(3-(1'-ethoxyethoxy)butyl)esters 185 gelöst. Dazu wird bei $40-45^\circ\text{C}$ innerhalb 45 min eine Lösung von 13.44 g (240 mmol) Kaliumhydroxid in 40 mL Wasser getropft. Nach 3 h Rühren bei dieser Temperatur wird mit 500 mL Methylenchlorid aufgearbeitet, die organische Phase mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer

eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 21.8 g (135 mmol) (72 %). Gelbliche Flüssigkeit. Sdp. 75°C/0.03 Torr (Sdp. Lit. [11] 75°C/0.03 Torr). - IR (100 % Film): 3425 ($\nu(\text{O-H})$), 2975 und 2935 ($\nu(\text{C-H})$), 1447, 1378, 1338, 1130, 1100, 1080, 1057, 998 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.85-1.5 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 2.45 (t, J = 5Hz) und 2.96 (t, J = 6Hz; total 1H, $-\text{O}-\text{H}$), 3.3-4.3 (m; 5H, 2 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $>\text{CH}-\text{O}-$), 4.6-4.9 (m; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$).

3.23.4. 3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanol 187 [11]

Zu 1 L Methylenchlorid und 99.3 g (1.2 mol) Pyridin werden bei 5-10°C unter Argonatmosphäre und gutem Rühren 59.6 g (596 mmol) Chrom-(VI)-oxid 95 gegeben. Nach 30 min Rühren bei 16°C wird eine Lösung von 15.3 g (94.4 mmol) 3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanol 186 in 250 mL Methylenchlorid rasch zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird vom Chromschlamm abdekantiert, wobei dieser noch fünfmal mit je 100 mL Methylenchlorid ausgewaschen wird. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit je 200 mL 0.1 N KOH und einmal mit 300 mL gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung extrahiert, über Natriumsulfat und einer Spatelspitze Kaliumhydrogencarbonat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 9.1 g (56.6 mmol) (60 %). Farblose Flüssigkeit. Sdp. 75°C/4 Torr (Sdp. Lit. [11] 75°C/4 Torr). - IR (100 % Film): 2970 und 2930 und 2880 und 2830 ($\nu(\text{C-H})$), 2725 ($\nu(\text{CO}-\text{H})$), 1722 ($\nu(\text{C=O})$), 1480, 1443, 1378, 1332, 1125, 1098, 1075, 1053, 980 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95-1.45 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 2.26-2.83 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{CHO}$), 3.2-3.83 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.25 (5-Liniensystem; 1H, $>\text{CH}-\text{O}-$), 4.8 (4-Liniensystem; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 9.73-9.93 (m; 1H, $-\text{CHO}$).

3.23.5. 2-(2'-Hydroxypropyl)-dioxolan-1,3 188

Eine Lösung von 2.5 g (15.45 mmol) 3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanal 187, 3.5 mL (38.6 mmol) Ethylenglykol sowie 388 mg Pyridiniumparatoluolsulfonat in 60 mL Methylenchlorid wird 24 h lang am inversen Wasserabscheider erhitzt. Sodann wird die Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert. Farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.0 g (15.13 mmol) (98 %). Sdp. 42-44°C/0.01 Torr.
- IR (100 % Film): 3450 (br., ν (O-H)), 2975 und 2890 (ν (C-H)), 1460, 1405, 1375, 1300, 1205, 1115 und 1020 (ν (C-O)), 940, 840 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 6 Hz; 3H, $\text{H}_3\text{C-C-O}$), 1.83 (t, J = 5 Hz; 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.07 (s, br.; 1H, $-\text{O-H}$), 3.67-4.33 (m; 1H, >CH-O-), 3.95 (m; 4H, $-\text{O-(CH}_2)_2\text{-O-}$), 5.03 (t, J = 4 Hz; 1H, $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132.16)	Ber. C	54.53	H	9.15
	Gef. C	54.39	H	9.07

3.23.6. 4-Buttersäureethylester-triphenyl-
phosphoniumbromid [120] [144-146]

19.51 g (100 mmol) 4-Brombuttersäureethylester, 22.6 g (100 mmol) Triphenylphosphan und 200 mL Dimethylformamid werden 12 h lang am Rückfluß erhitzt. Man zieht das Solvens ab, filtriert das ausgeschiedene 4-Buttersäureethylesterphosphoniumbromid ab und fällt aus Methylenchlorid/Ether um.

Ausbeute: 27.65 g (65 mmol) (65 %). Smp. 164°C (Smp. Lit. [20] 164°C).

3.23.7. (Z)-4.-7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäure-
ethylester 190

Unter Stickstoffatmosphäre und gutem Rühren gibt man zu einer Suspension von 13.83 g (32.5 mmol) 4-Buttersäureethylester-triphenylphosphoniumbromid (vgl. 3.23.6.) in 200 mL

absolutem THF tropfenweise eine Lösung von 5.94 g (32.4 mmol) Natriumbis(trimethylsilyl)amid, wobei man mit Eis auf 0°C kühlt. Man läßt die gebildete orangerote Lösung des Ylids 189 noch 10 min rühren, entfernt die Eiskühlung, tropft eine Lösung von 5.2 g (32.5 mmol) 3-(1'-Ethoxyethoxy)-1-butanal 187 in 20 mL wasserfreiem THF bei -78°C zu und läßt bei Raumtemperatur noch 12 h rühren. Sodann dampft man das Solvens ab, nimmt den Rückstand in 200 mL Hexan/Ether (3:1) auf und trennt das gebildete Triphenylphosphanoxid durch Filtration über ca. 20 g Kieselgel 60 ab. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand destillativ gereinigt.

Ausbeute: 4.05 g (15.67 mmol) (48 %). Sdp. 70°C/0.1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 2980 und 2930 und 2875 ($\nu(\text{C-H})$), 1740 ($\nu(\text{C=O})$), 1445, 1370, 1245 und 1160 und 1125 und 1090 ($\nu(\text{C-O})$), 970 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.07-1.53 (m; 12H, 4 $-\text{CH}_3$), 2.17-2.60 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 3.47-3.90 (m; 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.17 (qua., J = 7Hz; 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 4.76 (qua., J = 7Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 5.40-5.63 (m; 2H, 2 $-\text{CH}=\text{C}-$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (258.36)	Ber. C	65.09	H	10.14
	Gef. C	65.18	H	10.07

3.23.8. (Z)-4.-7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäure 191

Eine Mischung von 4.05 g (15.67 mmol) (Z)-4.-7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäureethylester 190, 1.75 g Kaliumhydroxid, 10.5 mL Wasser und 20.6 mL Ethanol wird 7 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer weitgehend abgezogen, der Rückstand mit 100 mL Ether versetzt und der pH - Wert des Ansatzes durch Zugabe von 0.1 N HCl-Lösung unter gutem Rühren auf etwa 4.0 gebracht. Die Etherphase wird daraufhin abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der verbleibende Rückstand von 3.18 g (13.78 mmol) (87 %) 191 wird ohne Reinigung weiterverwendet. -

IR (100 % Film): 3450 (br.) und 3180 (br., $\nu(\text{O-H})$), 3000 und 2960 und 2905 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1723 und 1695 ($\nu(\text{C=O})$), 1435, 1365, 1325, 1200 und 1120 und 1085 und 1045 ($\nu(\text{C-O})$), 965, 945, 915 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.07-1.51 (m; 9H, 3 $-\text{CH}_3$), 2.17-2.58 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 3.48-3.87 (m; 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, >CH-O-), 4.75 (qua., J = 7Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH-O-}$), 5.40-5.65 (m; 2H, 2 $-\text{CH}=\text{C}-$), 8.58 (s, br.; 1H, $-\text{COOH}$).

3.23.9. 2-((Z)-7'-10'-(1''-Ethoxyethoxy),2'-Methyl,3'-Oxa,4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3 192

Nach der allgemeinen Veresterungsmethode von Hassner [112] wird unter Stickstoffatmosphäre eine Mischung von 3.18 g (13.78 mmol) (Z)-4.-7-(1'-Ethoxyethoxy)octensäure 191, 2.00 g (15.18 mmol) 2-(2'-Hydroxypropyl)-dioxolan-1,3 188, 3.13 g (15.18 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.33 g (2.7 mmol) 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) und 200 mL absolutem Ether 24 h lang gerührt. Sodann wird der Ansatz filtriert, das Filtrat dreimal mit wenig Wasser, zweimal mit 5 proz. Essigsäure, zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Der Rückstand wird anschließend im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 4.29 g (12.46 mmol) (82 %). Farblose, klare Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur teilweise fest wird.

Sdp. 109-112°C/0.01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). - IR (100 % Film): 3010 ($\nu(\text{C-H})$), 2965 und 2920 und 2875 ($\nu(\text{C-H})$), 1727 und 1723 ($\nu(\text{C=O})$), 1450, 1370, 1330, 1120 und 1080 und 1025 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00-1.47 (mc; 12H, 4 $-\text{CH}_3$), 1.53-2.09 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C-O-}$), 2.13-2.59 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 3.33-4.06 (mc; 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O-}$, >CH-O-), 3.92 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O-}$), 4.67-5.36 (m; 3H, >CH-O-CO- , 2 $-\text{O}-\text{CH-O-}$), 5.50 (m; 2H, 2 $-\text{CH}=\text{C}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (344.45)

Ber. C 62.77 H 9.36

Gef. C 62.54 H 9.38

3.23.10. 2-((Z)-7'-10'-Hydroxy,2'-Methyl,3'-Oxa,4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3 193

Unter Stickstoffatmosphäre und gutem Rühren versetzt man eine Mischung von 23 mL THF, 9.2 mL Wasser und 5.3 mL 2 N HCl-Lösung mit 4.29 g (12.46 mmol) 2-((Z)-7'-10'-(1'-Ethoxyethoxy),2'-Methyl,3'-Oxa,4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3 192. Man läßt bei Raumtemperatur 30 min rühren, legt für 1 min ein Vakuum von ca. 20 Torr an, um den gebildeten Ethylvinylether abzuziehen und rührt noch eine weitere Stunde, bevor man mit 150 mL Methylenchlorid versetzt, die organische Phase abtrennt, mit 10 mL halbgesättigter Magnesiumsulfatlösung wäscht, über Magnesiumsulfat trocknet und das Lösungsmittel abdampft. Der verbleibende Rückstand von 3.43 g (12.45 mmol) (100 %) rohem 193 wird ohne destillative Reinigung weiterverwendet, da er thermolabil ist. - IR (100 % Film): 3390 (br., $\nu(\text{O-H})$), 2995 und 2950 und 2910 und 2860 ($\nu(\text{C-H})$), 1720 ($\nu(\text{C=O})$), 1635 (br.), 1445, 1410, 1365, 1250, 1160 und 1140 und 1120 und 1080 und 1025 ($\nu(\text{C-O})$), 935 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.07-1.50 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 1.52-2.06 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{C-O-}$), 2.23 (s; br., 1H, $-\text{O-H}$), 2.30-2.60 (m; 6H, 2 $-\text{CH}_2-\text{C=C-}$, $-\text{CH}_2-\text{COO-}$), 3.73-4.13 (m; 1H, $\text{CH}_3-\text{CH-OH}$), 3.90 (m; 4H, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O-}$), 4.92 (t, J = 5Hz; 1H, $-\text{O}-\text{CH-O-}$), 5.20 (m; 1H, $-\text{COO}-\text{CH}-\text{CH}_3$), 5.50 (mc; 2H, 2 $-\text{CH=C-}$).

3.23.11. ((Z)-3.,1,9-Dimethyl,7-Oxo,8-Oxa,11-(2',5'-Dioxoyl))-undecenylloxymethylen-triphenylphosphoran 194

Unter Stickstoffatmosphäre und gutem Rühren wird eine Lösung von 3.43 g (12.45 mmol) rohem 2-((Z)-7'-10'-Hydroxy, 2'-Methyl,3'-Oxa,4'-Oxo-undecenyl)-dioxolan-1,3 193 und 3.76 g (12.46 mmol) Ketenylidentriphenylphosphoran 48 in 100 mL absolutem Toluol 48 h lang am gelinden Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Solvens wird das gebildete Esterylid 194 an Kieselgel 60 chromatographiert mit ca. 250 mL Methylenchlorid/Ether (1:1). Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.85 g (6.71 mmol) (54 %). Orangegelbes, hochviskoses Öl, das nach mehreren Monaten beginnt, kristalline Einschlüsse zu bilden. Da es sofort weiterverwendet wurde, ist auf eine genaue Analytik verzichtet worden. - IR (100 % Film): 3040 (ν (=C-H)), 2955 und 2915 und 2860 (ν (C-H)), 1720 (ν (C=O)), 1620 und 1610 und 1600 (jeweils br., ν (C=O)), 1525, 1490, 1470, 1425, 1360, 1340, 1260 und 1175 und 1095 (ν (C-O)), 990 cm^{-1} .

3.23.12. [5rac., 13rac.]-(E)-2.,(Z)-10.,5-Methyl, 6-Oxa,7-Oxo-13-Tetradecadienolid 181

Unter Stickstoffschutz werden 3.85 g (6.71 mmol) ((Z)-3., 1,9-Dimethyl,7-Oxo,8-Oxa,11-(2',5'-Dioxoyl))-undecenylloxymethylen-triphenylphosphoran 194 mit 70 mL 0.1 N HCl-Lösung und soviel THF versetzt, daß sich eine klare Lösung bildet, die dann über Nacht bei 35°C gerührt wird. Die so dargestellte Lösung des Phosphoniumchlorids 195 wird mit Wasser auf 200 mL aufgefüllt, in einen Dosiertropftrichter überführt und mit einer maximalen Geschwindigkeit von zehn Tropfen pro Minute unter gutem Rühren zu einer Mischung aus 0.5 L Toluol und 1.5 L des unter 3.18.5. beschriebenen wässrigen Lithiumhydroxidpuffers vom pH 8.4 getropft. Nach Abtrennung der Toluolschicht und mehrfacher Extraktion der wässrigen Phasen mit Toluol werden die vereinigten orga-

nischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Solvens wird das gebildete Triphenylphosphanoxid durch Säulenchromatographie abgetrennt (ca. 10 g Kieselgel 60, eluiert mit 200 mL Hexan/Ether (3:1)). Nach Eindampfen des Eluats wird der verbleibende Rückstand im Vakuum destilliert oder dünnschichtchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 795 mg (3.15 mmol) (47 %). Farbloses, klares, hochviskoses Öl, das bei Raumtemperatur sehr langsam erstarrt. Sdp. 92-95°C/0.005 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur) (Sdp. in Lit. [24] nicht angegeben). - PSC: $R_F = 0.35$ (Kieselgel 60, Schichtdicke 2 mm, Hexan/Ether (3:1),

Laufstrecke 20 cm, 20°C, Kammer voll gesättigt). -

IR (100 % Film): 3020 ($\nu(\text{C-H})$), 2980 und 2935 ($\nu(\text{C-H})$), 1735 und 1720 und 1705 ($\nu(\text{C=O})$), 1650 ($\nu(\text{C=C})$), 1460 bis 1430, 1260 und 1170 und 1130 und 1065 ($\nu(\text{C-O})$) cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7\text{Hz}$; 6H, 2 $-\text{CH}_3$), 2.03-2.73 (m; 8H, 3 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 4.77-5.4 (m; 2H, 2 $-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$), 5.33-5.5 (m; 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.83 (dt, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{aCH} = 1\text{Hz}$; 1H^a , $-\text{C}=\text{CH}^a-\text{COO}-$), 7.03 (dt, $J_{ab} = 16\text{Hz}$, $J_{bCH} = 7\text{Hz}$; 1H^b , $-\text{CH}^b=\text{C}-\text{COO}-$). -

MS (70 eV): $m/e = 252$ (M^+), 234 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 208 (M^+-CO_2). -

GC (Glaskapillarsäule): 98 % (für die PSC - gereinigte Probe). -

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252.31)

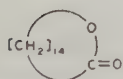
Ber. C 66.64 H 7.99

Gef. C 66.48 H 7.75

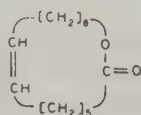
4.

Zusammenfassung

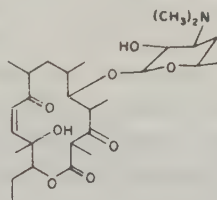
Macrolidsysteme, d.h. Strukturen mit einem macrocyclischen Lactonring, nehmen innerhalb der Chemie der organischen Naturstoffe einen breiten Raum ein. So gehören die Moschus- riechstoffe Exaltolid 1 und Ambrettolid 2 ebenso in diese Klasse wie die pharmazeutisch und medizinisch bedeutsamen Antibiotika A 26771 B 12 und Picromycin 3 (es werden im folgenden die in der Arbeit verwendeten Formelnummern be- nutzt):



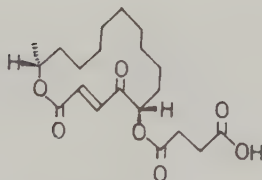
1



2



3



12

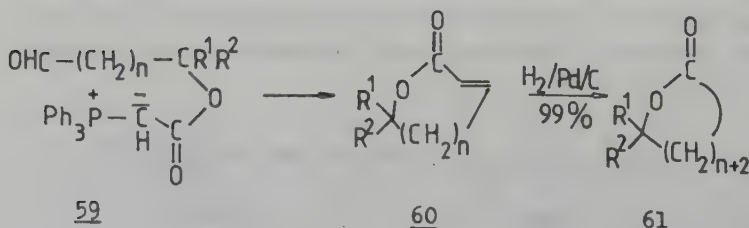
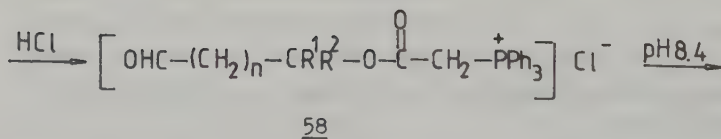
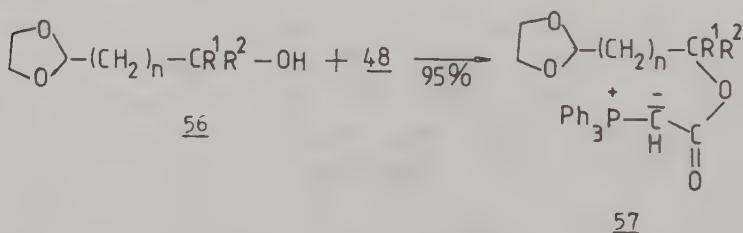
Eine Vielzahl von Cyclisierungsmethoden und Totalsynthesen von Macroliden ist mittlerweile beschrieben, was die Bedeu- tung dieser Substanzklasse und die geistige Herausforderung, die sie an den synthetisch arbeitenden Organiker stellt, unterstreicht.

Das insbesondere im Arbeitskreis von H. J. Bestmann inten- siv untersuchte Ketenylidentriphenylphosphoran 48 ist auf- grund seiner überraschend vielfältigen Chemie in der Lage, einen bequemen Zugang zur Klasse der macrocyclischen Lacto- ne zu eröffnen.



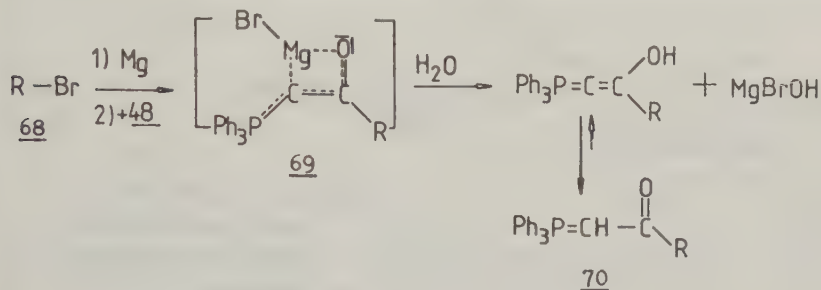
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter besonderer Berücksichtigung der Anwendbarkeit auf die Synthese von Macroliden, neue Reaktionen von Ketenylidentriphenylphosphoran 48 zu entwickeln und in Kombination mit anderen Verfahren, zur Totalsynthese einiger ausgewählter Naturstoffe mit macrocyclischer Lactonstruktur zu verwenden.

Wie bereits in meiner Diplomarbeit [74] beschrieben, reagiert Ketenylidentriphenylphosphoran 48 mit Acetalen 56 langkettiger Hydroxyaldehyde zu Esteryliden 57. Mit der äquivalenten Menge 0.1 N HCl lassen sich diese unter Abspaltung der Schutzgruppe in die entsprechenden Phosphoniumsalze 58 überführen, welche durch langsames Eintropfen in einen gut gerührten wässrigen Puffer vom pH 8.4 in die Esterylide 59 verwandelt werden. Durch intramolekulare E-stereospezifische Wittig - Olefinierung gelangt man schließlich zu den (E)- α, β -ungesättigten Macroliden 60, die problemlos zu den gesättigten Ringen 61 hydriert werden können:

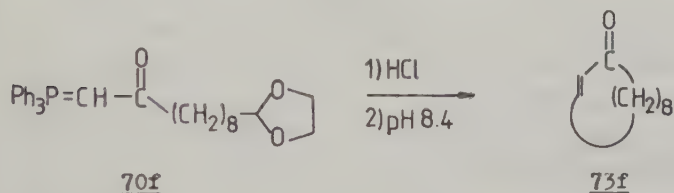


61
 (n=11, R¹=R²=H:
 Exaltolid 1)

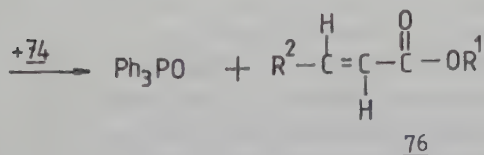
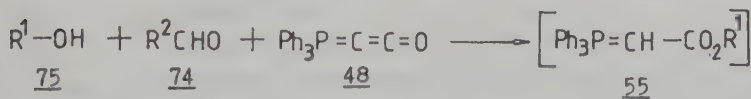
Durch Umsetzung von Ketenylidentriphenylphosphoran 48 mit Gignardverbindungen gelangt man zu Acylyliden 70, was an einer ganzen Reihe von Beispielen gezeigt werden konnte:



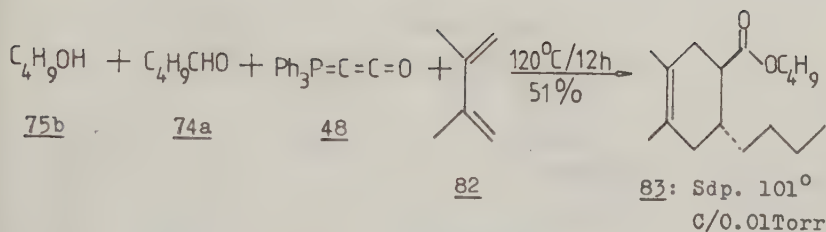
Die für die Synthese von macrocyclischen (E)- α, β -unge-
sättigten Ketonen 73 durch intramolekulare Wittig - Ole-
finierung benötigten ω -funktionalisierten Acylylide, wie
etwa 70f, sind somit gleichfalls aus 48 leicht zugänglich:



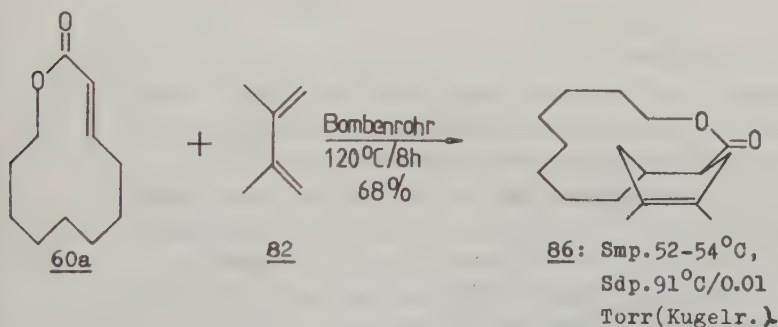
48 reagiert mit Gemischen aus Alkoholen 75 und Aldehyden 74 in einer chemoselektiven Reaktion über die Stufe des Esterylids 55 zu den (E)- α, β -ungesättigten Estern 76, die somit bequem und in hoher Ausbeute durch eine Dreikomponentenreaktion zugänglich sind:



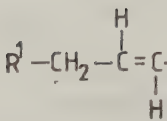
zeigt:



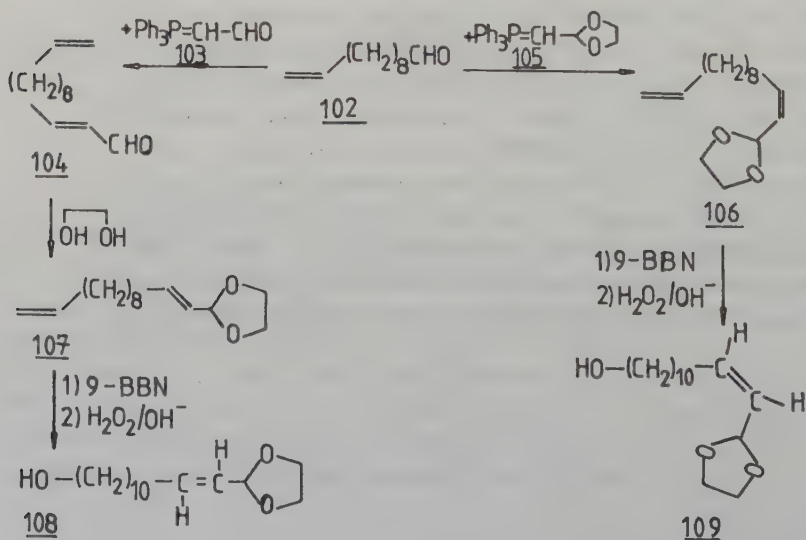
Diels - Alder - Addukte von (E)-2.-Macrocenoliden erhält man ebenfalls im Bombenrohr bei 120°C , z.B. :

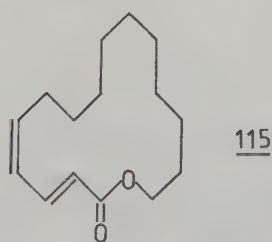
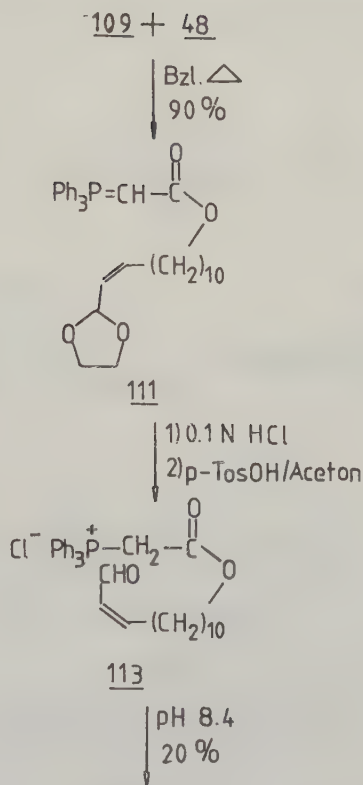
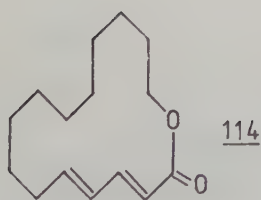
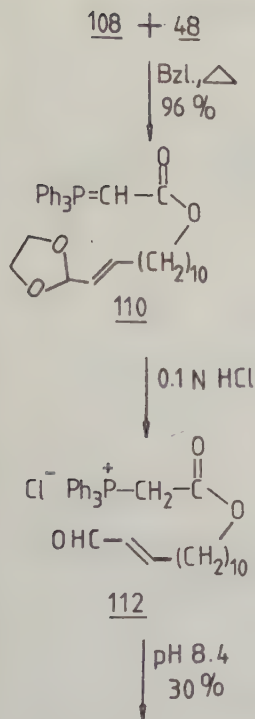


Da eine Reihe von natürlichen Macroliden ähnliche Strukturen aufweisen, erscheint diese Reaktion bedeutungsvoll. Ein ebenfalls häufiges Strukturelement bei Macrolidnaturstoffen ist die δ -Oxo- bzw. δ -Hydroxy-(E)- α, β -ungesättigte Estergruppe. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Umsetzung der nunmehr leicht zugänglichen (E)- α, β -ungesättigten Ester 76 mit Selendioxyd 95 in absolutem Dioxan zu den δ -Oxo-Derivaten 96 führt, während der Zusatz von 3 % Wasser bei ansonsten gleicher Reaktionsführung die Bildung der δ -Hydroxy-Derivate 101 bewirkt:



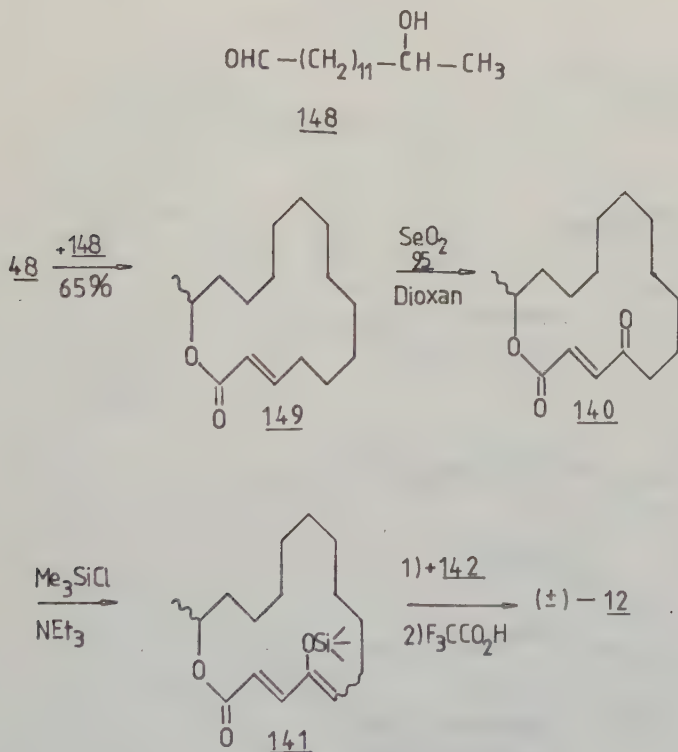
(E)-2., (E)-4.-15-Pentadecadienolid 114 und das dazu isomere (E)-2.; (Z)-4.-15-Pentadecadienolid, deren Geruchsvergleich und Modellcharakter für Polyenmacrolide interessant war, lassen sich ausgehend von 10-Undecenal 102 über die Stufen der α^2 -Hydroxyacetale 108 bzw. 109 und deren Addition an 48 zu 110 bzw. 111 darstellen:



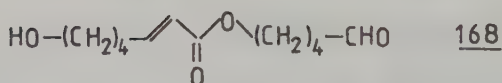
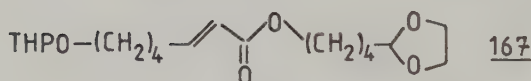
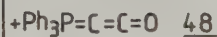
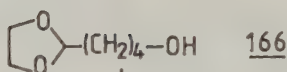
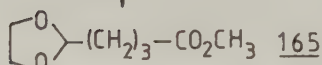
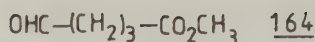
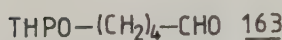
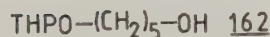
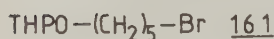
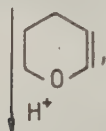


Zum Racemat des Naturstoffs Recifeiolid 10 gelangt man ausgehend von 4-Hydroxy-1-pentin 123. Das durch Acetylenkuppelung von 123 mit dem Bromid 62 zugängliche Alkin 125 wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak zum (E)-Olefin 126 reduziert. Dessen Addition an 48 und die anschließende Cycli-

Das bereits erwähnte Antibiotikum A 26771 B 12 wurde als ($\pm$)-Form ausgehend vom Hydroxyaldehyd 148 aufgebaut. Dieser wird durch Zugabe zu 48 wie oben beschrieben direkt zum Lacton 149 cyclisiert, das mit Selen dioxide 95 zum δ -Keto-lacton 140 oxidiert wird und dann über die Stufe des Silylenolethers 141 in mehreren Schritten δ -succinyliert werden kann:



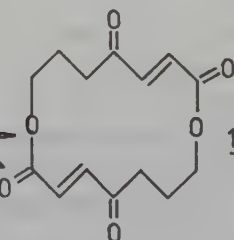
Norpyrenophorin 152, den Stammkörper aller Pyrenophorin-antibiotika, erhält man durch kombinierte Anwendung der Dreikomponentensynthese des (E)- α, β -ungesättigten Esters 167 aus 163, 166 und 48, der Direktcyclisierung des durch gleichzeitige Schutzgruppenabspaltung aus 167 zugänglichen Hydroxyaldehyds 168 zum Dienolid 169 und der doppelten Selenoxidoxidation von 169 zu 152:



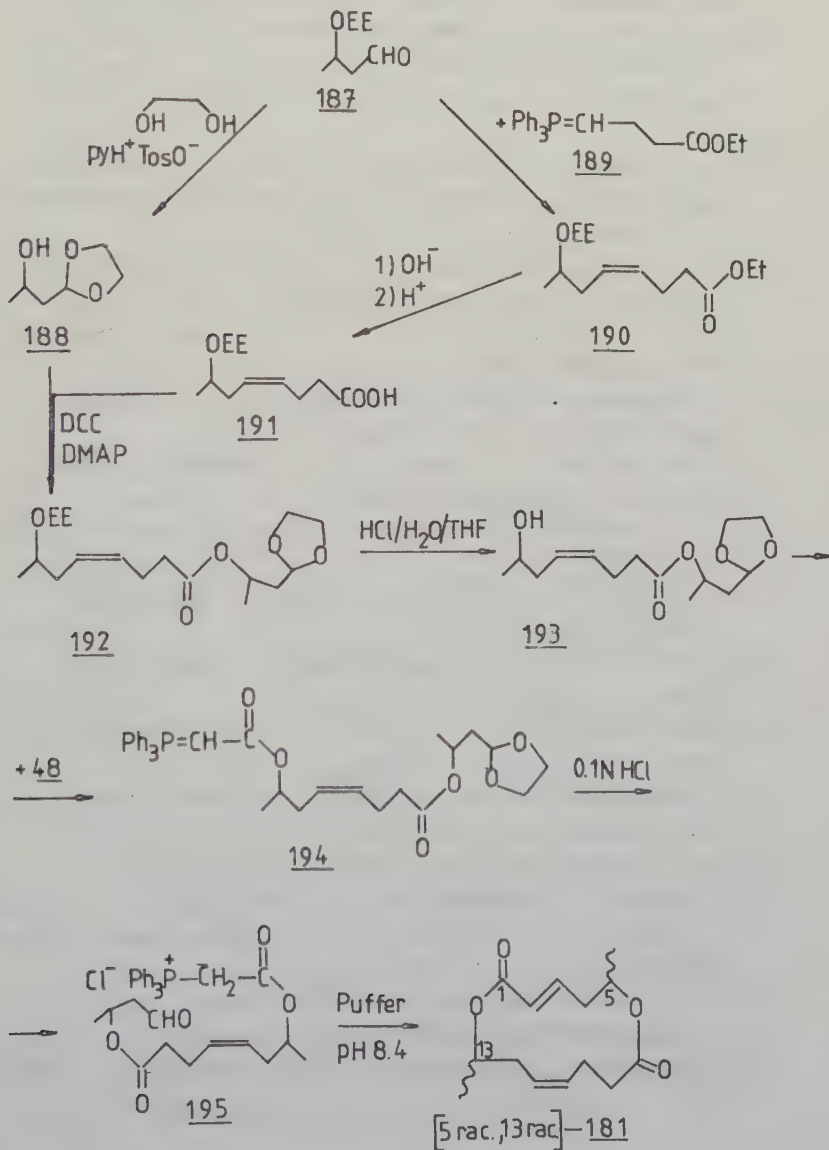
169



152



Durch Verwendung der beiden unterschiedlich geschützten Acetaldderivate 187 und 188 ist über die Stufen des ω -Hydroxydioxolans 193 und des daraus mit 48 entstehenden Esterylids 194 auch eine rasche Synthese von [5rac., 13rac.]-181, der Vorstufe des Antibiotikums Grahamimycin A_1 möglich:



5. Literaturverzeichnis

- 1) R. B. Woodward, Angew. Chem. 69 (1957) 50.
- 2) L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 9 (1926) 230.
- 3) L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 9 (1926) 715.
- 4) L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 9 (1926) 1008.
- 5) M. Kerschbaum, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60B (1927) 902.
- 6) H. Brockmann, W. Henkel, Naturwissenschaften 37 (1950) 138; Chem. Ber. 84 (1951) 284.
- 7) C. Djerassi, J. A. Zderic, J. Am. Chem. Soc. 78 (1956) 6390.
- 8) P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, U. C. Quarck, R. R. Chauvette, R. Monahan, J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) 6062.
- 9) P. F. Wiley, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, R. Monahan, K. Gerzon, J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) 6070.
- 10) R. B. Woodward, L. S. Weiler, P. C. Dutta, J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 4662.
- 11) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 3513.
- 12) E. W. Colvin, T. A. Purcell, R. A. Raphael, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972 1031.
- 13) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru, J. Chem. Soc. 97 (1975) 2287.
- 14) U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, Chem. Ber. 109 (1976) 2628.
- 15) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, Helv. Chim. Acta 58 (1975) 2036.
- 16) W. Keller-Schierlein, Fortschr. Chem. org. Naturst. 30 (1973) 313.
- 17) W. Keller-Schierlein, H. Gerlach, Fortschr. Chem. org. Naturst. 26 (1968) 161.
- 18) W. D. Celmer, Pure Appl. Chem. 28 (1971) 413.
- 19) M. Berry, Q. Rev. Chem. Soc. 17 (1963) 343.
- 20) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Gorcoran, Angew. Chem. 89 (1977) 602.
- 21) T. G. Back, Tetrahedron 33 (1977) 3041.
- 22) K. C. Nicolaou, Tetrahedron 33 (1977) 683.
- 23) R. C. Ronald, S. Gurusiddaiah, Tetrahedron Lett. 1980 681.

- 24) W. Seidel, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 159.
- 25) V. Prelog, W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2279.
- 26) W. Oppolzer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2287.
- 27) K. L. Rinehart, Jr., *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 57.
- 28) W. Mechlinski, C. P. Schaffner, P. Ganis, G. Avitabile, *Tetrahedron Lett.* 1970 3873.
- 29) S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court, G. J. Thomas, R. M. Smith, A. Karim, C. J. Gilmore, R. C. Halthiwanger und R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 1345.
- 30) S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfman, A. T. Sneden, W. A. Court, G. J. Thomas, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, G. A. Howle, A. K. Verma, Y. Nagao, R. G. Dailey, Jr., V. A. Zimmerly und W. C. Sumner, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2349.
- 31) R. F. Vesonder, F. H. Stodola, L. J. Wickerham, J. J. Ellis, W. K. Rohwedder, *Can. J. Chem.* 49 (1971) 2029.
- 32) V. L. Singleton, N. Bohonos, A. J. Ullstrup, *Nature (London)* 181 (1958) 1072.
- 33) K. H. Michel, P. V. Demarco, R. Nagarajan, *J. Antibiot.* 30 (1977) 571.
- 34) M. Stob, R. S. Baldwin, J. Tuite, F. N. Andrews, K. G. Gilette, *Nature* 196 (1962) 1318.
- 35) D.C. Aldridge, S. Galt, D. Giles, W. B. Turner, *J. Chem. Soc. (London) C* 1971 1623.
- 36) M. Binder, J.-R. Kiechel, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 1797.
- 37) W. Rothweiler, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 696.
- 38) D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner, *J. Chem. Soc. (London)* 1967 1667.
- 39) W. Rothweiler, Ch. Tamm, *Experientia* 22 (1966) 750.
- 40) S. B. Carter, *Nature* 213 (1967) 261.
- 41) M. Spiteller-Friedman, G. Spiteller, *Monatsh. Chem.* 95 (1964) 1234.
- 42) K. B. Birnbaum, A. Klasek, P. Sedmera, G. Snatzke, L. F. Johnson, F. Santavy, *Tetrahedron Lett.* 1971 3421.
- 43) J. P. Ferris, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 2985.

- 44) J. J. Borowitz, G. Gonis, Tetrahedron Lett. 1964 1151.
- 45) J. F. Bagli, H. Immer, Can. J. Chem. 46 (1968) 3115.
- 46) J. R. Mahajan, Synthesis 1976 110.
- 47) F. M. Dean, B. K. Park, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975 142.
- 48) E. Vedejs, J. P. Hagen, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 6878.
- 49) L. Ruzicka, M. Stoll, Helv. Chim. Acta 11 (1928) 1159.
- 50) H. Hunsdiecker, Naturwissenschaften 30 (1942) 587.
- 51) H. Hunsdiecker, H. Erlbach, Chem. Ber. 80 (1947) 129.
- 52) G. Eglington, A. R. Galbraith, J. Chem. Soc. 1959 889.
- 53) E. J. Corey, H. A. Kirst, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 667.
- 54) E. J. Corey, M. Petrzilka, Tetrahedron Lett. 1975 2537.
- 55) R. N. Hurd, D. H. Shah, J. Org. Chem. 38 (1973) 390.
- 56) G. Stork, E. Nakamura, J. Org. Chem. 44 (1979) 4010.
- 57) J. W. Hill, W. H. Carothers, J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 5031.
- 58) M. Stoll, A. Rouve', Helv. Chim. Acta 17 (1934) 1283.
- 59) M. Stoll, P. Bolle, Helv. Chim. Acta 31 (1948) 98.
- 60) C. Collaud, Helv. Chim. Acta 25 (1942) 965.
- 61) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georinou, G. S. Bates, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 3512.
- 62) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 5614.
- 63) E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, Tetrahedron Lett. 1976 3405.
- 64) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, Chem. Letters 1976 49.
- 65) H. A. Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1 (1962) 351.
- 66) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, Tetrahedron Lett. 1976 2455.
- 67) C. N. Matthews, G. H. Birum, Tetrahedron Lett. 1966 5707; C. N. Matthews, J. S. Driscoll, G. H. Birum, Chem. Comm. 1966 736.
- 68) F. Ramirez, N. B. Desai, B. Hansen, N. Mc Kelvie,

- J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 3539.
- 69) C. N. Matthews, G. H. Birum, Acc. Chem. Res. 2 (1969) 373.
- 70) H. J. Bestmann, Angew. Chem. 89 (1977) 361.
- 71) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, Angew. Chem. 87 (1975) 630; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14 (1975) 634.
- 72) M. Schmidt, Diplomarbeit Erlangen-Nürnberg 1984.
- 73) D. Sandmeier, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1977.
- 74) R. Schobert, Diplomarbeit Erlangen-Nürnberg 1982.
- 75) H. J. Bestmann, R. Schobert, Angew. Chem. 95 (1983) 810.
- 76) H. J. Bestmann, Pure Appl. Chem. 52 (1980) 771.
- 77) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, J. Org. Chem. 42 (1977) 3180.
- 78) H. J. Bestmann, M. Schmidt, R. Schobert, Angew. Chem. 97 (1985) 418.
- 79) K. Fujiwara, H. Takahashi, M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan 35 (1962) 2042.
- 80) J. D. Taylor, J. F. Waf, Chem. Commun. 1972 876.
- 81) H. J. Bestmann, R. Schobert, Angew. Chem. 97 (1985), in Vorbereitung.
- 82) W. Oppolzer, Angew. Chem. 96 (1984) 840; G. Helmchen, R. Schmierer, Angew. Chem. 93 (1981) 208.
- 83) M. Nakayama, S. Shinke, Y. Matsushita, S. Ohira, S. Hayashi, Bull. Chem. Soc. Japan 52 (1979) 184.
- 84) B. M. Trost, T. N. Salzmann, K. Hiroi, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 4887; B. M. Trost, G. S. Massiot, *ibid* 99 (1977) 4405; B. M. Trost, Chem. Rev. 78 (1978) 363.
- 85) B. M. Trost in " Stereoselective Synthesis of Natural Products, Workshop Conferences Hoechst (Ed. W. Bartmann und E. Winterfeldt) ", Vol.7, p. 106, Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford 1979.
- 86) F. W. Sum, L. Weiler, J. Org. Chem. 44 (1979) 1014.
- 87) R. S. Mali, M. Pohmakotr, B. Weidmann, D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. 1981 2272.
- 88) H. J. Bestmann, R. Schobert, Angew. Chem. 97 (1985), in Vorbereitung.
- 89) T. Takahashi, S. Hahiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 7424.

- 90) H. H. Wassermann, R. J. Gambale, M. J. Pulwer, Tetrahedron Lett. 22 (1981) 1737.
- 91) S. L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 6163.
- 92) E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 222.
- 93) M. Kumada, K. Tamao, M. Takahashi, M. Yoshida, Tetrahedron Lett. 1978 2161.
- 94) J. Tsuji, T. Yamakawa, T. Mandai, Tetrahedron Lett. 1978 565.
- 95) K. Utimoto, K. Uchida, M. Yamaya, H. Nozaki, Tetrahedron Lett. 1977 3641.
- 96) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 59 (1976) 755.
- 97) E. Truscheit, K. Eiter, Liebigs Ann. Chem. 658 (1962) 65.
- 98) K. Tatsuta, A. Nakagawa, S. Maniwa, M. Kinoshita, Tetrahedron Lett. 1980 1479.
- 99) M. Asaoka, N. Yanagida, H. Takei, Tetrahedron Lett. 1980 4611.
- 100) T. A. Hase, E.-L. Nylund, Tetrahedron Lett. 1979 2633.
- 101) G. M. Rubottom, J. Org. Chem. 43 (1978) 1599.
- 102) Y. Fukuyama, C. L. Kirmeno, J. D. White, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 646.
- 103) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, Helv. Chim. Acta 58 (1975) 2036.
- 104) U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, Chem. Ber. 109 (1976) 2628.
- 105) E. J. Corey, S. Bhattacharyya, Tetrahedron Lett. 1977 3919.
- 106) B. Seuring, D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. 1978 2044.
- 107) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 2860.
- 108) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975).
- 109) E. Vedejs, P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 36 (1971) 366.
- 110) D. Ghiringhelli, Tetrahedron Lett. 1983 287.
- 111) E. Hungerbühler, D. Seebach, D. Wasmuth, Helv. Chim. Acta 64 (1981) 1467.
- 112) A. Hassner, V. Alexanian, Tetrahedron Lett. 1978 4475.

- 113) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser und P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 1242.
- 114) F. L. M. Pattison, J. B. Stothers, R. G. Woolfood, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 2255.
- 115) F. Salmon-Legagneur, C. Neveu, *Compt. Rend.* 248 (1959) 2217.
- 116) A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, W. Koch, *Liebigs Ann. Chem.* 658 (1962) 39.
- 117) F. L. M. Pattison, J. B. Stothers, R. G. Woolfood, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 2259.
- 118) K. Mori, *Tetrahedron Lett.* 30 (1974) 3807.
- 119) D. E. Ames, P. J. Islip, *J. Chem. Soc.* 1963 4363.
- 120) K. H. Koschatzky, Dissertation Universität Erlangen 1979.
- 121) K. Geibel, H. Hofmann, H. Kropf, J. Thiem in "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VI/1a, S. 188, Thieme, Stuttgart 1979.
- 122) P. K. Coughlin, S. J. Lippard, A. E. Martin, J. E. Bulkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7616.
- 123) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975 2647.
- 124) J.-F. Le Borgne, *J. Organomet. Chem.* 122 (1976) 123.
- 125) P. Chuit, F. Boelsing, J. Hausser, G. Malet, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 1076.
- 126) A. Itoh, S. Ozawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1980 361.
- 127) H. J. Bestmann, K. H. Koschatzky, W. Schätzke, J. Süß, O. Vostrowsky, *Liebigs Ann. Chem.* 1931 1705.
- 128) B. Helferich, W. Schäfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (1924) 1911.
- 129) H. J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky, P. Range, *Chem. Ber.* 108 (1975) 3582.
- 130) H. J. Bestmann, P. Range, R. Kunstmann, *Chem. Ber.* 104 (1971) 65.
- 131) *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 10. Aufl., S. 431, Berlin 1970.
- 132) G. J. Walter, J. P. Marshal, J. J. Langone, J. C. Chen, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 118.
- 133) H. Lütke, Diplomarbeit Erlangen 1982.
- 134) J. N. Greenshields, A. H. Sherman (Imperial Chemical Industries Ltd.) *Eur. Pat. Appl.* 12,543.

- 135) G. Fodor, J. P. Fumeaux, V. Sankaran, *Synthesis* 1972 464.
- 136) *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 9. Aufl., S. 549, Berlin 1970.
- 137) H. F. Reinhardt (E. I. du Pont de Nemours u. Co.), U. S. Pat. 3, 256, 254.
- 138) A. Schönberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 3318.
- 139) J. Süß, Dissertation Erlangen 1980.
- 140) a) G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem.* 80 (1968) 8; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 7.
b) E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* 1976 7.
c) R. H. Wollenberg, K. F. Albizati, R. Peries, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7365.
- 141) T. M. Cresp, W. V. Sargent, P. Vogel, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974 37.
- 142) F. Pommerantz, *J. Res. Bur. Stand.* 52 (1954) 51.
- 143) *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 10. Aufl., S. 555, Berlin 1971.
- 144) F. Furikawa, M. Iwakiri, *Nippon Kagaku Kaishi* 1973 1806.
- 145) H. O. House, H. Babad, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 90.
- 146) J. I. De Graw, J. O. Rodin, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 2902.

Lebenslauf

Rainer Schobert

Geboren: 07.07.1956 in Zell/Ofr.

Eltern: Heinrich Schobert, Webmeister
Annelies Schobert, geb. Kneißl

Volksschule: 1962 - 1966 in Zell

Gymnasium: 1966 - 1975 Gymnasium Münchberg

Abitur: Juni 1975

Studienbeginn: Wintersemester 1975/6 an der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Diplomchemiker-
vorprüfung: Sommersemester 1978

Diplomchemiker-
hauptprüfung: Juni 1981

Diplomarbeit: Juli 1981 bis Juni 1982 bei
Prof. Dr. H.-J. Bestmann

Dissertation: August 1982 bis März 1985 bei
Prof. Dr. H.-J. Bestmann

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen